

UNIVERSITÉ DE GENÈVE
Clinique de thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE
Directeur: Prof. R. S. Mach

La nécrose des papilles rénales

Etude clinique de 14 cas

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN JORNOD

de Travers (Suisse)

Thèse N° 2548

BALE

Benno Schwabe & Co · Editeurs

1958



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de thérapeutique

FACULTÉ DE MÉDECINE

Directeur: Prof. R. S. Mach

La nécrose des papilles rénales

Etude clinique de 14 cas

THÈSE

présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

JEAN JORNOD

de Travers (Suisse)

Thèse N° 2548



BALE

Benno Schwabe & Co . Editeurs

1958

La Faculté de Médecine de Genève, sur le préavis de Monsieur le professeur *R. S. Mach* autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 janvier 1958

Le doyen:

Eric Martin

Thèse N° 2548

A Monsieur le professeur *R. S. Mach*, qui nous a proposé le sujet de cette thèse, nous exprimons notre grande reconnaissance.

Nos remerciements vont à Monsieur le professeur *E. Rutishauser*, qui mit à notre disposition les précieux documents de l'Institut universitaire de Pathologie de Genève, et nous prodigua ses encouragements.

A Monsieur le docteur *J. C. Morard*, qui facilita notre tâche en nous communiquant les résultats de ses recherches sur la nécrose papillaire.

A Monsieur le docteur *J. Fabre*, médecin-adjoint, va notre gratitude pour ses conseils et un sentiment particulier de reconnaissance pour l'intérêt qu'il nous a témoigné depuis nos premiers stages de médecine.

Nous tenons à remercier Monsieur le professeur *G. Candardjis* qui nous a donné son avis sur le diagnostic radiologique de la papillo-nécrose, et Monsieur le docteur *J. Châtillon* qui nous prodigua ses conseils avertis.

A MES PARENTS

A MA FEMME

La nécrose des papilles rénales¹ est un processus nécrotique, en général bilatéral, qui atteint dans des circonstances cliniques variées, les papilles de sujets présentant le plus souvent un diabète, une infection urinaire ou un obstacle sur les voies urinaires. L'évolution se fait souvent vers une insuffisance rénale aiguë mortelle. Le diagnostic est difficile et dans la plupart des cas il est une révélation de l'autopsie.

Nous nous proposons de préciser la symptomatologie de cette affection grave en étudiant plus particulièrement les 14 malades hospitalisés et décédés à la Clinique de Thérapeutique au cours de ces 7 dernières années.

¹ Synonymes: nécrose papillaire, nécrose médullaire, papillite nérosante, papillonécrose; papillary necrosis, renal papillitis, necrotizing renal papillitis, medullary necrosis, necrotizing pyelonephritis; papillitis renis necroticans, papillonecrosis; Nierenpapillennekrose.

Dans 3 cas, le diagnostic probable de nécrose papillaire avait été cliniquement posé. Le tableau clinique est varié et n'a rien de spécifique: si on lui adjoint les faits radiologiques et surtout les modalités d'évolution, est-il possible de poser le diagnostic de nécrose de la papille? Lorsque le diagnostic est précoce, par quels moyens thérapeutiques l'évolution fatale pourrait-elle être évitée? Nous tenterons d'apporter une réponse à ces questions et passerons en revue les différentes théories pathogéniques de l'affection.

Historique

Le premier cas de papillo-nécrose typique est rapporté par *Friedreich* en 1877. Il s'agit d'un prostatique de 70 ans, cachectique, qui meurt peu après avoir présenté un délire, une respiration stertoreuse et des diarrhées. A l'autopsie on découvre une hypertrophie de la prostate, une hydronéphrose et une nécrose papillaire bilatérale. Quelques pyramides sont amputées de leur papille, séquestration nécrotique que l'auteur explique par la pression augmentée dans les voies urinaires obstruées et non par l'inflammation.

Une douzaine de cas sont publiés (*Turner; Stoudensky; Chiari*) jusqu'en 1928, année où *Kaufmann* signale que la papille nécrosée, séparée de la pyramide, peut obstruer l'uretère. En 1937, *Froboese* insiste sur la concomitance du diabète et de la nécrose papillaire, et *Günther* découvre 10 cas de papillo-nécrose en examinant 123 pyélonéphrites. Le premier, cet auteur tente de préciser les critères radiologiques de l'affection. La même année, *Sheehan* publie le cas d'une jeune femme de 18 ans, qui présente à la 38^e semaine de sa première grossesse un état fébrile et une insuffisance rénale aiguë: l'azotémie s'élève rapidement à 495 mg pour 100 cm³, et, malgré une délivrance par forceps, en 19 jours l'insuffisance rénale évolue en coma mortel. Il y avait une infection urinaire à colibacille, une pyélonéphrite et une nécrose médullaire. Une papille était séparée de sa base d'insertion.

En 1941, *Mellgren* et *Redell*, à l'occasion de 2 cas, font une étude plus approfondie de la symptomatologie et ils mettent en évidence au niveau des papilles une substance paramyloïde qu'ils considèrent comme un facteur prédisposant à la nécrose. Ils insistent sur l'origine toxi-bactérienne de la nécrose des papilles et n'attachent pas grande importance à la présence de thromboses veineuses médullaires.

Harrison et *Bailey*, en 1942, relèvent que sur 50 diabétiques, pris au hasard, 10 présentaient de la pyurie, 27 de la bactériurie détectée à la coloration de Gram, et 46 à la culture. Au contraire, sur 50 sujets non diabétiques, 2 seulement présentaient de la pyurie et 4 de la bactériurie. Ils soulignent la fréquence de l'infection urinaire chez les diabétiques et la fréquence de la nécrose papillaire chez ces malades.

Robbins, *Mallory* et *Kinney* décrivent 4 cas typiques et signalent 26 nécroses papillaires, dont 19 diabétiques, sur 10 000 autopsies, et une proportion de 4,5 papillo-nécroses pour 100 autopsies de diabétiques. Ils distinguent deux formes: l'une aiguë, foudroyante, donnant d'emblée les signes d'une maladie généralisée, prostration, fièvre, leucocytose élevée, sans qu'un foyer infectieux soit décelable. L'exitus survient en quelques jours, après l'ascension rapide de l'azotémie. L'autre forme, subaiguë, prolongée, est caractérisée par des périodes alternées de rémission et d'exacerbation; ces cas se terminent brusquement, en azotémie, comme dans la première forme. *Robbins* et collab. étudient d'une part 7 malades non diabétiques de 61-72 ans qui tous meurent azotémiques; et d'autre part 19 diabétiques de 38-81 ans dont 11 présentent un syndrome septique confirmé par l'hémoculture: dans 16 cas, la culture du tissu rénal à l'autopsie est aussi probante.

En 1947, *Edmonton, Martin et Evans* publient un important travail. Nous reviendrons sur leur statistique et leur interprétation pathogénique.

Dans les années suivantes, les publications se multiplient. En 1949, *Robbins et Angrist* rapportent que, sur 48 nécroses de la papille chez des sujets non diabétiques, une proportion de 85% présente une obstruction chronique des voies urinaires. Ils soulignent que le pronostic n'est pas toujours fatal et citent un exemple de guérison par épithélisation parmi leur 14 cas.

En 1951, *Mandel et Popper* provoquent chez l'animal des nécroses expérimentales avec des substances toxiques, et mettent en évidence des modifications hémodynamiques qui ont lieu au niveau de la médulla. Leur étude porte sur 160 cas rapportés de 1877 à 1950: 96 chez des diabétiques, dont 15 présentaient une obstruction des voies urinaires, et 64 chez des sujets non diabétiques, parmi lesquels 48 présentaient une obstruction urinaire.

La première étude de langue française est publiée en 1952 par *van Keerberghen et Lederer*, qui distinguent trois types cliniques de nécrose papillaire: 1. la pyélonéphrite grave avec métastase infectieuse; 2. le coma acidotique évoluant après un épisode infectieux vers l'hyperazotémie; 3. le type bénin caractérisé par une hématurie spontanée, capricieuse, d'origine rénale, avec ou sans pyurie, et rappelant la papillite hémorragique décrite par *Serane* chez des sujets non diabétiques.

Moreau, Deuil, Crosnier, Blatrix et Thibault publient en 1954, l'observation d'une diabétique présentant des hématuries, de l'albuminurie et une hyperazotémie. Le diagnostic de papillo-nécrose repose sur les faits cliniques et sur une pyélographie ascendante qui montre des images en arcades au contact de la médulla et des images en boule au niveau de trois calices. L'autopsie révèle des nécroses avec signes inflammatoires.

En 1954, *Rutishauser et Morard* publient 4 cas étudiés sous l'angle histopathologique. Ils attirent l'attention sur le fait que la nécrose papillaire ne se rencontre pas sans néphrite interstitielle chronique et sans sclérose préalable de la papille. Au chapitre de la pathogénie, nous reviendrons sur leurs travaux qui sont d'un intérêt primordial.

Observations personnelles

Entre les années 1949 et 1956, ont été hospitalisés à la Clinique universitaire de Thérapeutique de Genève, 14 malades dont l'autopsie a révélé une nécrose papillaire. L'âge de ces 5 hommes et 9 femmes se situe entre 40 et 87 ans. Les autopsies ont été pratiquées à l'Institut de Pathologie de l'Université de Genève (*Prof. E. Rutishauser*)².

Cas 1. L. Rosalie, 67 ans (Obs. 32. 337). — Sans avoir présenté d'antécédents pathologiques notables, cette malade perd l'appétit depuis 2 mois, maigrit, vomit et se plaint de douleurs dans le flanc droit. A l'admission à la Clinique de Thérapeutique, le 6 décembre 1948, elle est subfébrile et présente un ictère franc et un gros foie de consistance ligneuse. Tension artérielle 130/75 mm Hg. Vitesse horaire moyenne de sédimentation globulaire 60 mm. Protides et cholestérol normaux. Urée (hypobromite) 30 mg%. L'épreuve de Takata est positive et la bande de Weltmann élargie. Dans les urines, on trouve des pigments et des sels biliaires, de l'urobiline et de l'urobilinogène; le sédiment urinaire contient des leucocytes et quelques cylindres granuleux; il n'y a pas d'albumine.

² Nous remercions le Professeur *E. Rutishauser* des protocoles d'autopsie qu'il a bien voulu mettre à notre disposition et des encouragements qu'il nous a prodigués pour ce travail.

L'ictère fonce rapidement et il se forme de l'ascite. La leucocytose passe de 29 300 à 35 000, et la malade, cachectique, entre dans le coma et meurt le 26^e jour de l'hospitalisation. Le diagnostic clinique était: *cirrhose hypertrophique du foie*.

A l'autopsie (A 2/49), on trouve une atrophie jaune subaiguë du foie avec ascite, une cystite chronique, une pyélite hémorragique, sans hydronéphrose ni dilatation des uretères, une néphrite interstitielle ascendante et une nécrose en foyer des papilles rénales. Rate infectieuse, fibrose du myocarde.

Cas 2. H. Emma, 72 ans (Obs. 36. 556). — Cette malade a souffert depuis 10 ans d'une hypertension artérielle compensée (220/110 mm Hg), accompagnée d'une hyperazotémie à 50 mg%, de traces d'albumine dans les urines et de pyurie. En 1949, elle fait un ictère par hépatite.

Anorexique depuis 3 mois, elle vomit et se plaint de douleurs dans les fosses iliaques. Elle maigrit et nous arrive le 13 février 1951 dans un état comateux, en apyrexie et en hypotension. On constate un purpura et des ecchymoses sur les pieds. Le foie est un peu agrandi. Les réflexes tendineux sont abolis, il n'y a pas de signes de latéralisation ni de Babinski. Sous l'effet d'analeptiques et d'infusions veineuses, la conscience revient, l'examen neurologique se normalise, la tension artérielle aussi.

La vitesse horaire moyenne de sédimentation est de 56 mm, l'urée se maintient à un taux voisin de 240 mg%. La réserve alcaline est basse: 13 méq/l. Protides 8 g%. Hémoglobine 52%, 2 760 000 globules rouges, index colorimétrique 0,94. Leucocytose 35 600 dont 53% de neutrophiles non segmentés. Thrombocytopénie 43 000. Temps de saignement et de coagulation normaux, signe du lacet. Tests de Takata négatif; formol-gel, thymol, céphaline-cholestérol positifs.

Dans les urines, l'albumine est dosée à 4,5 g/l, nombreux leucocytes, quelques globules rouges, colibacille et entérocoque à la culture. L'inoculation au cobaye s'est révélée négative. L'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est retardée: 15% en 2 heures.

Malgré le régime, trois transfusions de sang et une cure de sulfamidés, l'état général se péjore, le purpura thrombocytopénique se généralise, la température s'élève à 38,2° C, avec de la tachycardie. La diurèse diminue, la malade entre dans le coma urémique avec péricardite et hypotension, et meurt le 22^e jour de l'hospitalisation, 4 jours après cet accès de fièvre.

En résumé, une femme de 72 ans, qui présente depuis longtemps une néphrite ascendante et une hypertension artérielle compensée, fait une anémie toxique et un purpura thrombocytopénique, et meurt dans un coma urémique avec péricardite.

A l'autopsie (A 190/51), on trouve une cystite hémorragique, de petits reins contractés (180 g) par une pyélonéphrite chronique; une nécrose bilatérale a amputé de ses papilles la médullaire rénale. Histologiquement, une zone purulente délimite ce processus avec exsudation interstitielle de fibrine. Par ailleurs, foie de stase chronique, ancienne endocardite³.

Cas 3. D. Philomène, 81 ans (Obs. 19. 937). — Cette malade a un passé de cholécystite récidivante, d'ulcère duodénal et présente depuis 15 ans une hypertension artérielle sans signe de décompensation. Une année avant son dernier séjour hospitalier, un contrôle des urines ne révélait pas d'albumine ni sédiment pathologique.

En avril 1953, 3 mois après avoir fait un melaena et une hématomésose, elle entre à la Clinique de Thérapeutique. La température est voisine de 38° C. On constate une insuffisance cardiaque congestive. La tension artérielle est de 160/65 mm Hg. Nausées, vomissements. La malade se plaint de pollakiurie et de brûlures à la miction.

³ Ce cas a été présenté par *Rutishauser et Morard* à la Société de Pathologie rénale en octobre 1954.

La loge rénale droite est sensible et résistante à la palpation. La région sus-pubienne est aussi sensible. Obnubilée, désorientée, la malade présente un tremblement à grandes oscillations. Ses réflexes tendineux sont vifs, les cutanés plantaires indifférents.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation 61 mm. Globules rouges 3 060 000, hémoglobine 60%, leucocytose 11 650 avec déviation à gauche de la formule d'Arneth. L'urée est à 195 mg% à l'entrée et à 235 avant la mort. La réserve alcaline n'est que de 13 méq/l. Les protides et les électrolytes sont normaux.

Dans les urines, il y a des traces d'albumine, des leucocytes en masse et de rares globules rouges; la culture est demeurée stérile. Densité urinaire 1008. L'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est très déficiente: 5% en une heure. Une oligurie et un coma urémique précèdent de quelques jours la mort.

Ainsi, chez une femme de 81 ans, qui présente un long passé d'ulcère duodénal, de cholécystite et d'hypertension artérielle sans syndrome rénal, s'installent rapidement un état infectieux aigu et les signes d'une néphro-angiosclérose urémique avec acidose, anémie, oligurie et enfin coma.

L'autopsie (A 288.53), révèle une pyélite, une néphrite ascendante interstitielle, une nécrose des papilles avec des abcès corticaux et des abcès spléniques. Le foie présente une stéatose surtout périlobulaire. On constate en outre une hypertrophie et une dilatation du cœur, une cicatrice d'ulcère duodénal, une cholécystite calculeuse chronique.

Cas 4. C. Clarisse, 87 ans (Obs. 41. 861). — Un mois avant son admission à l'hôpital, cette malade a présenté des mouvements athétosiques et un coma d'un jour et demi. Par la suite, elle demeure prostrée et anorexique. Elle est hospitalisée le 6 novembre 1953 dans un état précomateux, déshydratée et incontinent. Température 38,5° C, énorme escarre fessière. Tachyarythmie par fibrillation auriculaire. Tension artérielle 120/75 mm Hg. La base du poumon gauche est submate, on y ausculte un foyer de râles sous-crépitaux. A la palpation, les loges rénales sont sensibles comme d'ailleurs tout l'abdomen. Les réflexes cutanés plantaires sont indifférents.

Vitesse de sédimentation horaire moyenne 48 mm. Globules rouges 3 400 000, hémoglobine 63%, leucocytes 11 300 dont 67,5% de polynucléaires neutrophiles segmentés, 24% de non segmentés. L'urée est à 160 mg% et la réserve alcaline à 15,4 méq/l. Urines: densité 1015, albumine 1,5 g/l, très nombreux leucocytes. Il n'a pas été pratiqué de culture d'urine. La diurèse oscille entre 600 et 1000 cm³ par 24 heures.

L'adynamie s'accroît. Le lendemain d'une émission d'urine rouge, la malade, comateuse, meurt 11 jours après son admission à l'hôpital.

En résumé, un coma urémique avec hématurie, emporte en quelques semaines une femme de 87 ans.

A l'autopsie (A 689/53), on trouve une cystite, une néphrite interstitielle ascendante et une nécrose papillaire hémorragique bilatérale avec séquestration. Œdème pulmonaire, stase du foie, rate septique. On constate en outre une amyloïdose localisée à la paroi des artères de tous les organes.

Cas 5. B. Elisabeth, 62 ans (Obs. 22. 657). — Cette malade a été traitée à l'âge de 30 ans pour une tuberculose pulmonaire excavée, à 47 ans pour une fièvre paludéenne, et à 50 ans pour une cortico-pleurite. Une première infection urinaire à colibacille est diagnostiquée en 1949. En 1952, une excavation bacillaire est soignée à l'hôpital avec de la streptomycine et de l'acide para-amino-salicylique. L'urée est alors normale, la tension aussi. Dans les urines il n'y a pas d'albumine, mais de rares globules rouges et blancs. L'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est faible: 30% en 2 heures.

En décembre 1953, nouvelle hospitalisation à la Clinique de Thérapeutique pour tuberculose bronchique. La vitesse horaire moyenne de sédimentation est peu accélérée: 17 puis 36 mm. Anémie isochrome à 64% d'hémoglobine; leucocytose 7500. L'urée est à 70 mg% à l'entrée, 100 mg un mois plus tard. Dans les urines, dont la densité est 1015, il y a des traces d'albumine, de rares cylindres granuleux et des leucocytes en masse; colibacille à la culture. Élimination de la phénol-sulfone-phtaléine: 12% en 1 heure, 22% en 2 heures. Traitée par les antibiotiques et l'isoniazide, la malade quitte la Clinique, le 6 février 1954.

Subitement, une semaine après, elle se met à vomir, présente de la diarrhée, des brûlures à la miction, de la pollakiurie et une température à 39,9° C. Elle revient dans le service: les loges rénales sont trouvées sensibles à la palpation; la loge droite présente une voussure et un empatement. La région vésicale est aussi sensible. Dans les urines, il y a des traces d'albumine, d'abondants leucocytes, de rares cylindres granuleux; colibacille à la culture. Après 2 jours de pollakiurie, il survient une rétention urinaire qui nécessite des sondages répétés pendant 8 jours: la diurèse est de 200–300 cm³ par jour durant 4 jours, puis se normalise. Globules rouges 2 700 000, hémoglobine 54%. Glycémie 170 mg%, sans glycosurie. Le taux de l'urée s'élève (227 mg), ainsi que la leucocytose (11 950) et la sédimentation (128 mm); la réserve alcaline est basse: 15 méq/l le 20 février. Les électrolytes demeurent dans des limites normales. Après des phénomènes de subocclusion intestinale, l'état clinique s'améliore et, malgré un taux d'urée toujours élevé, une urographie intraveineuse est pratiquée: elle ne montre aucune élimination de la substance opaque. La cystoscopie faite le même jour montre une muqueuse vésicale normale, sans hyperémie et des méats symétriques, petits. L'urine est laiteuse, la capacité vésicale normale. Une sonde introduite dans l'uretère droit ne monte pas au delà de 20 cm: l'image pyélographique est normale de ce côté.

2 jours après cet examen, apparaissent des bouffées délirantes; l'azotémie atteint 340 mg% le 6 mars. Leucocytose 24 200. La température s'élève à 38° C, la malade entre dans le coma et meurt le 8 mars 1954.

En résumé, chez une femme de 62 ans qui a souffert de tuberculose pulmonaire, de malaria et, depuis 5 ans, de pyélocystites, on objective, 2 ans avant l'épisode final, une atteinte fonctionnelle des reins. Quelques semaines avant la mort, l'azotémie s'élève à 100 mg%, et subitement il s'installe un état fébrile, des phénomènes de subocclusion intestinale avec nausées et vomissements, des douleurs de la loge rénale et de l'oligurie. Evolution en 3 semaines vers un coma urémique terminal.

Autopsie (A 153/54): ancienne tuberculose pulmonaire, œdème pulmonaire, bronchite et trachéite chroniques. Hémosidérose du foie et de la rate, mélanose hépatique. Reins volumineux, pyélonéphrite chronique micro-abcédante, sans dilatation pyélique; nécrose bilatérale des papilles sans séquestration, mais avec démarcation leucocytaire du processus ischémique⁴.

Cas 6. D. Armand, 52 ans (Obs. 41. 693). — Dans les antécédents de ce malade on relève des angines fréquentes et une scarlatine sans complication. Depuis 1951, des crampes nocturnes dans les jambes et des céphalées tenaces entraînent un abus de Saridon (Isopropylantipyrine, phénacétine, Persédon, caféine). En 1952, à 50 ans, on découvre une hypertension artérielle à 240 mm Hg de pression systolique, et en septembre 1953, une anémie qui se révèle rebelle à la thérapeutique martiale. 1 mois plus tard, lors d'un bref séjour à la Clinique de Thérapeutique, le malade se plaint d'insomnie, de prurit et de fatigue. Son teint est terreux; les téguments sont pigmentés et présentent des lésions de grattage. Les muqueuses sont pâles. Température 37,6° C. Il n'y a pas de signe d'insuffisance cardiaque. Tension artérielle 145/85.

⁴ Voir note 3, p. 580.

La loge rénale gauche est sensible à la palpation. Le fond de l'œil est du type de l'hypertension bénigne.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation: 82 mm. Globules rouges 2 500 000, hémoglobine 54%, index colorimétrique 1,10. Leucocytose 3900, répartition normale. Thrombocytes 110 000 par mm³. L'urée s'élève à 325 mg%, réserve alcaline 20 méq/l, cholestérol 130 mg %, chlore, sodium et potassium normaux. Le chimisme sanguin montre donc une hyperazotémie avec acidose; il existe aussi une hypocalcémie modérée (88 mg%), et une hyperphosphorémie à 78. La protidémie et l'électrophorèse sont normales.

Dans les urines, traces d'albumine, peu de leucocytes, quelques hématies, jamais de cylindres. La diurèse est satisfaisante (1000–2100 cm³ par 24 heures). L'observation ne mentionne pas de résultat de culture d'urine. L'épreuve de Volhard révèle une isosthénurie basse (1004–1008) et une élimination retardée. L'épreuve de l'élimination de la sulfone-phtaléine donne une fois 3% en 2 heures, une autre fois l'élimination est nulle.

Ainsi, chez un ancien hypertendu, nous posons le diagnostic de *néphrocirrhose maligne avec azotémie élevée et bien tolérée, hypocalcémie, hyperphosphorémie et tendance à l'acidose*. Le fond de l'œil est discordant. Avec un régime hypoprotidique et sans sel, riche en boissons, une sensible amélioration permet la reprise progressive du travail, mais le taux de l'urée s'abaisse peu (250 mg%), l'anémie s'accroît (hémoglobine 37%) et la vitesse de sédimentation demeure accélérée.

2 mois après le premier séjour, nouvelle hospitalisation pour une douleur inter-scapulaire subite, progressivement intolérable, résistant aux opiacés et aux vasodilatateurs. Elle irradie dans la région sternale gauche, puis le bras et l'épaule. Pas de fièvre, pas de chute de la pression artérielle. On ausculte un rythme de galop et des salves de tachycardie. Il n'y a pas de signe de péricardite. Un état de torpeur et un rythme respiratoire de Kussmaul s'installent rapidement, et le malade meurt après quelques heures de coma.

Peu avant la mort, sont pratiqués différents examens: un électrocardiogramme ne montre pas de modification par rapport aux tracés antérieurs. Un sondage vésical ne ramène pas d'urine. La vitesse de sédimentation est accélérée: 76 mm. L'hémoglobine est à 40%. La leucocytose s'est élevée à 19 350 sans déviation de la formule d'Arneth. Le taux de l'urée est de 220 mg%, la réserve alcaline s'est notablement abaissée: 6,5 méq/l. Le malade était en anurie et coma urémique et acidotique.

A l'autopsie (A 5/54), on ne trouve pas d'infarctus récent, mais les cicatrices d'anciens infarctus, une hypertrophie du cœur et une péricardite urémique. Le foie est surchargé de mélanine et de fer, et présente une stéatose modérée. Les reins sont petits, d'un poids total de 215 g, ils sont contractés, leur surface est granulaire. Les papilles rénales sont atteintes d'une nécrose aiguë probablement récente. Il y a une néphrite interstitielle chronique atrophique et non purulente. Ni cystite ni pyélite⁵.

Cas 7. V. Alfred, 56 ans (Obs. 42. 260). — Des poussées de névrodermite depuis l'âge de 16 ans et des crises d'asthme depuis l'âge de 37 ans, alternent ces dernières années chez ce malade, peintre-décorateur. Une anémie progressive, isochrome, est constatée depuis 3 ans et attribuée tout d'abord à un abus de Saridon, médicament dont le malade absorbait depuis plusieurs années jusqu'à 30 comprimés par jour pour des céphalées et du prurit.

A la fin de 1953, la dyspnée asthmatique s'aggrave, le malade devient asthénique, insomniaque et déprimé. Lors de son 10^e séjour à l'hôpital, nous le trouvons amaigri et pâle. Sa peau est squameuse, des croûtes suintent par endroit. On palpe de multiples adénopathies. Certains jours le malade présente un peu de bouffissure de la face.

⁵ Ce cas a fait l'objet d'une «Confrontation anatomo-clinique» de Veprat et Jeanneret.

L'auscultation de cœur et la tension artérielle sont normales. Le thorax est rigide, hypersonore; les vibrations vocales sont diminuées, l'expiration est prolongée et sifflante. Le foie dépasse un peu le rebord costal. Il n'y a pas de brûlures à la miction, mais une polyurie claire. Rien de particulier à la palpation des loges rénales et de la région vésicale. La prostate est petite et ferme. Au fond de l'œil, sclérose vasculaire, signe de Gunn.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation 13 mm. Globules rouges 2 330 000, hémoglobine 45%, leucocytose 8600 dont 70% de neutrophiles segmentés. L'urée est à 153, le cholestérol à 160, la glycémie à 88 mg%. La réserve alcaline est de 20 méq/l; les électrolytes sont normaux. Les tests colloïdo-chimiques sont négatifs, l'électrophorèse normale.

Dans les urines, il y a des traces d'albumine, de rares globules rouges et blancs et de rares cylindres granuleux. Densité 1011. La culture est demeurée stérile. A l'épreuve de Volhard, on constate une isosthénurie basse (1066–1002). L'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est ralentie: 10% en 2 heures.

Cet asthmatique présente une néphropathie avec azotémie, anémie, sans hypertension; les fonctions rénales sont très déficientes, mais le fond de l'œil ne présente pas de modifications importantes. Sous l'effet d'un traitement symptomatique, les crises d'asthme, d'abord subintrantes, s'espacent, l'anémie s'amende. L'azote sanguin passe de 153 à 95 mg% après une série d'infusions veineuses de glucose et un régime sans sel riche en hydrates de carbone.

1 mois après avoir quitté la Clinique de Thérapeutique, V., qui ne suivait pas de régime, fait une poussée d'œdème de la face et des membres. Il revient à l'hôpital le 10 mai 1954. La tension artérielle est normale. Dans les urines, les traces d'albumine persistent et l'hématurie microscopique est inconstante. 3 semaines avant l'évolution fatale, le malade signale des douleurs dans les loges rénales et dans tout le bassin. L'azotémie s'élève brusquement à 250 mg%, dont 135 d'azote uréique. On constate une hyperglycémie à 145 mg% sans glycosurie. La vitesse de sédimentation s'accélère: 70 mm. La réserve alcaline s'abaisse à 14 méq/l. Sans présenter de fièvre, le malade meurt subitement le 8 juin 1954.

Le diagnostic clinique était: asthme bronchique, névrodermite, néphrocirrhose de forme maligne. L'évolution rapide vers l'urémie avec acidose, les douleurs dans les loges rénales ont conduit au diagnostic probable de papillo-nécrose malgré l'apyrexie.

L'autopsie (A 358/54) montre en effet de petits reins contractés par une néphrite interstitielle chronique non purulente et une nécrose unilatérale des papilles: les papilles sont ischémiques et imprégnées d'un pigment dont l'origine est probablement hémoglobinique. L'une d'elles est tronquée. Il n'y a pas de cystite ni dilatation pyélique ou urétérale. On trouve une bronchiolite purulente, une dilatation du cœur droit et une hypertrophie gauche modérée, une artériosclérose généralisée. La structure lobulaire du foie est conservée, il y a une hémosidérose hépatique et splénique et une mélanose hépatique, pas de stéatose.

Cas 8. D. Marguerite, 66 ans (Obs. 24. 1/23). — A l'âge de 56 ans, cette malade subit à la Clinique de Thérapeutique, en 1943, deux cures de sels d'or pour un rhumatisme de Charcot évoluant depuis 2 ans de façon aiguë. A cette époque, on découvre dans les urines, de nombreux leucocytes et une albuminurie à 2 g/l. L'urée est alors de 26 mg%. L'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine se fait dans les limites normales. En 1947, le malade subit une troisième cure de sels d'or. L'albuminurie persiste, et il y a de rares cylindres granuleux et hyalins dans les urines. L'azotémie est toujours normale.

En 1954, après avoir vomi durant 2 semaines, la malade revient dans notre service, pâle, cachectique, fébrile et obnubilée. Tension artérielle 155/80 mm Hg, pulsations 100 par minute. Les bruits du cœur sont assourdis, il n'y a pas de frottement péri-

cardique. Œdèmes importants des jambes et des pieds, gardant le godet. L'auscultation révèle une bronchopneumonie de la base gauche et un épanchement pleural droit. Le foie est agrandi. Les loges rénales et la région vésicale ne sont pas sensibles. Il y a de grosses déformations des articulations des mains et des pieds; les genoux sont globuleux et ankylosés.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation 106 mm. Hémoglobine 28%, globules rouges 1 340 000, leucocytose 12 000, avec déviation à gauche de la formule d'Arneth. Urée 240, glycémie 124 mg%; chlore, sodium et potassium sont normaux. Dans les urines, nombreux globules rouges, pas de cylindres. Albumine 0,3 g/l. Densité 1010. L'électrocardiogramme montre une surcharge gauche et des signes probables d'insuffisance coronarienne.

Des infusions veineuses et des transfusions sanguines entraînent une rapide amélioration. La température se normalise et l'état de conscience aussi. Mais quelques jours plus tard, nouvelle désorientation, hallucinations, tachycardie. La malade fait une crise d'œdème aigu du poumon. Il apparaît des frottements péricardiques: la ponction du péricarde ramène quelques centimètres cubes de liquide brunâtre. Tension artérielle 180/95. La diurèse diminue lentement. La température s'élève à 38,5° C. La malade meurt en coma urémique.

Ainsi, cette femme de 66 ans, atteinte de polyarthrite chronique évolutive, traitée aux sels d'or, présente depuis plusieurs années une insuffisance rénale avec albuminurie et cylindrurie. Une bronchopneumonie avec insuffisance cardiaque et troubles de la conscience, se termine par un coma et une péricardite urémiques.

A l'autopsie (A 345/54), on trouve des lésions de polyarthrite chronique, une ostéoporose, une péricardite fibrino-hémorragique, des foyers bilatéraux de tuberculose fibro-caséuse et un œdème pulmonaire avec épanchement pleural. Les reins présentent une image de néphrite interstitielle chronique non purulente, vraisemblablement hémotogène, sans pyélite ni cystite, mais avec une nécrose bilatérale des sommets des papilles. Stase hépatique chronique et atrophie brune.

Cas 9. R. Arnold, 75 ans (Obs. 43. 231). — Dans les antécédents de ce malade, on ne trouve que des troubles digestifs récents et une pollakiurie qui dure depuis plus de 10 ans. 15 jours avant son admission, le 23 juillet 1954, il présente des vomissements, des diarrhées, de l'oligurie et un état fébrile avec frissons. Il s'agit d'un homme très amaigri; sa peau est sèche, sa langue rôtie. Température 38,2° C. Tension artérielle 120/80 mm Hg. On ausculte quelques râles secs et fins sur les deux champs pulmonaires, et la radioscopie thoracique montre des images trabéculaires grossières. Les loges rénales ne sont pas sensibles. On palpe un globe vésical important. La prostate a la grosseur d'une mandarine, bien délimitée, ferme et rugueuse; on ne palpe pas de sillon médian. L'examen du système nerveux est normal. Au fond de l'œil, stase veineuse sans foyer ni hémorragie.

Pratiqué à l'entrée, le sondage de la vessie ramène 400 cm³ d'urine foncée, puis 900 cm³. Albumine: 1,5 g/l. Hématurie microscopique, nombreux leucocytes, ni corps biréfringents ni cylindres. L'épreuve de Volhard révèle une isosthénurie basse (1004-1008), et l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est retardée: 5% après 1 heure, 23% en 2 heures. La culture montre du colibacille et de l'entérocoque.

Il n'y a pas d'anémie. Leucocytose 10 750, puis 17 800. Vitesse horaire moyenne de sédimentation 67 mm. Azote total non protéinique 100 mg%. La réserve alcaline est basse: 15 méq/l, le chlore (107) et le sodium (151) sont élevés, le potassium est bas: 3,8 méq/l.

A trois reprises le malade présente des clochers fébriles à 40° C avec frissons. Il reçoit des infusions veineuses de glucose, de la pénicilline et de la streptomycine. La diurèse, excellente, s'élève jusqu'à 3500 cm³ par 24 heures et on assiste à une baisse de l'azotémie: 67 mg%. Dans ces conditions plus favorables, on décide de pratiquer

une urographie par voie veineuse. Cet examen est bien supporté et montre une excrétion retardée de la substance de contraste. Les calices présentent une image en boule 15 minutes après l'injection.

2 jours après l'urographie, la diurèse s'abaisse à 550, puis 125 cm³ par 24 heures. Nouveau frisson et obnubilation, somnolence. L'azote total non protéinique s'élève rapidement à 130 mg%, et le malade décède en œdème pulmonaire.

Chez ce malade de 75 ans, prostatique depuis 10 ans, nous avons posé le diagnostic de néphrite ascendante et d'hypertrophie de la prostate.

L'autopsie (A 502/54) a montré un adénome de la prostate, des uretères très dilatés, une hydropyonephrose, une pyélonéphrite avec des nécroses importantes des papilles, dont plusieurs sont séquestrées. Le développement d'un tissu de granulation déjà fibreux atteste par endroits l'ancienneté du processus de séquestration. On a en outre trouvé une bronchiolite purulente avec œdème pulmonaire, une dilatation globale du cœur, une cholélithiase et une cholécystite chronique. L'examen histologique du foie n'a rien révélé d'anormal.

Cas 10. B. Clara, 60 ans (Obs. 44. 038). — Lors de l'admission de cette malade, éthylique connue, à la Clinique de Thérapeutique, le 3 janvier 1955, on constate un état cachectique, un ictère safran, des ecchymoses, une pilosité diminuée; les téguments sont secs; température 38° C. Le foie descend jusqu'à la hauteur de la crête iliaque, il est dur, lisse, indolore, son bord est tranchant. La rate est perceptible sur 12 cm. Il y a une circulation collatérale et un peu d'œdème malléolaire. Au fond de l'œil, vaisseaux irréguliers, signe de Gunn, quelques foyers gris-blanchâtres, des foyers hémorragiques en flammèches et en piqûres de puce. Tension artérielle 130/70 mm Hg. La loge rénale droite est sensible, mais souple. La malade est somnolente, ses réflexes rotuliens sont très faibles, les achilléens et les cutanés abdominaux sont abolis. Il n'y a pas de signe de Babinski. Il existe des troubles grossiers de la sensibilité superficielle et profonde, un tremblement des doigts.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation 48 mm. Globules rouges 3 200 000, hémoglobine 69%, index colorimétrique 1,07. Leucocytes 19 000, dont 62% de neutrophiles non segmentés, 28% de segmentés. Thrombocytes 122 000. Temps de saignement 1,15, temps de coagulation 11 minutes. Temps de tolérance à l'héparine allongé au maximum (plus de 40 minutes), temps de prothrombine allongé: 23 secondes. Azote total non protéinique 88, glycémie 240, cholestérol 120 mg%. Index ictérique 80 puis 100, bilirubine indirecte 0,25, totale 13,5 mg%, fer sérique 50 γ%, réserve alcaline 20 méq/l, protides 6,8 g%. L'électrophorèse montre une diminution des albumines: 27% (au lieu de 50–55) et surtout une augmentation de la fraction γ des globulines: 40% (18–22), pour 72% de globulines totales (45–50). Tests de Takata, formol-gel et céphaline-cholestérol positifs, test au thymol négatif.

La diurèse est inférieure à 60 cm³ par 24 heures. Il y a des traces d'albumine, mais pas de sucre; les réactions de l'urobiline et de Meyer sont positives dans les urines. L'examen du sédiment montre une purée de leucocytes, des globules rouges et des corps biréfringents, ni leucine ni tyrosine. Quelques jours après l'admission, l'albumine devient dosable: 6 g/l.

Le premier diagnostic était cirrhose hypertrophique chez une éthylique avérée. Mais les résultats des examens d'urine et de sang, et l'évolution rapide orientent vers une néphropathie aiguë avec diabète léger. Malgré les infusions veineuses de glucose, de fructose et de sérum physiologique, malgré les antibiotiques et l'insuline, l'état de la malade se péjore. Elle devient anurique et entre dans le coma avec une azotémie de 300 mg%. Après avoir présenté un melaena, elle meurt le 9 janvier 1955, 6 jours après son admission. *Ce tableau évolutif permet de poser le diagnostic présumptif de nécrose papillaire.*

A l'autopsie (A 15/55), on trouve un gros foie gras cirrhotique, des varices œsophagiennes rompues, une gastrite érosive, une lithiase biliaire, une trachéo-bronchite

et un œdème pulmonaire. Il y a une cystite peu importante et une pyélite nette. Les reins, fortement teintés par l'ictère, pèsent 480 g; ils présentent, dans le cadre d'une pyélonéphrite purulente, une nécrose totale de leurs papilles. L'histologie montre en outre une glomérulo-sclérose sans image de Kimmelstiel-Wilson et une sclérose papillaire marquée.

Cas 11. S. Louis, 72 ans (Obs. 44543). — Il s'agit d'un plâtrier-peintre alcoolique qui fit à 20 ans un rhumatisme articulaire aigu. Depuis 2 ans, il souffre d'une insuffisance cardiaque. A son entrée à la Clinique de Thérapeutique, le 23 mars 1955, il présente un état de nutrition médiocre, une température subfébrile, un teint très coloré, des télangiectasies de la face, une pilosité éparse. Tension artérielle 160/90 mm Hg. Matité cardiaque élargie, souffle d'insuffisance mitrale, importants œdèmes. Matité de la base thoracique droite avec abolition des vibrations vocales et nombreux râles secs. L'abdomen est volumineux, large matité des flancs; le foie, difficilement explorable, paraît dépasser le rebord des côtes. Les loges rénales et la région vésicale sont indolores. Pas de brûlures à la miction mais incontinence du sphincter vésical. L'examen du système nerveux révèle une dysmétrie; les réflexes sont normaux.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation 27 mm. Globules rouges 3 300 000, hémoglobine 70%, index colorimétrique 1,04. Leucocytes 5650 normalement répartis. Azote total non protéinique 32, glycémie 111 mg%, réserve alcaline 21 méq/l, protides 6 g%. Index ictérique 3. Les tests au formol-gel et à la céphaline-cholestérol sont positifs, les tests de Takata et au thymol sont négatifs.

La diurèse, contrôlée par une sonde à demeure, est de 900 cm³ par 24 heures. Densité urinaire 1014. Traces d'albumine. Réaction de l'urobilin et de Meyer positives. Dans le sédiment, globules rouges en masse et nombreux leucocytes. Colibacille et entérocoque à la culture.

Des ponctions répétées, de 2-4 litres d'ascite soulagent un peu le malade qui constitue rapidement son épanchement péritonéal. Il ne réagit pas aux diurétiques et mal aux toni-cardiaques. Après une cure de sulfamidés, il devient apyrétique, bien que son état général se pèjore: une escarre s'élargit rapidement. La tension artérielle s'abaisse. L'azote total non protéinique demeure à 35 mg%. On trouve toujours du sang en abondance dans les urines, et la diurèse faiblit. 1 mois après son admission, le malade meurt en œdème aigu du poumon et en anurie.

En résumé, un malade de 72 ans, insuffisant cardiaque et cirrhotique décompensé, développe une pyélite et une cystite hémorragique sans fièvre, qui se terminent en anurie et œdème pulmonaire sans que l'azotémie s'élève notablement.

A l'autopsie (A 291/55), on trouve une cirrhose de Laënnec stabilisée, à gros nodules, une stase hépatique diffuse, des varices œsophagiennes et de l'ascite; une importante dilatation cardiaque avec hypertrophie et séquelles d'endocardite ancienne, des épanchements pleuraux, un œdème pulmonaire et de la bronchiolite purulente. En outre, une cysto-pyérite hémorragique, une néphrite interstitielle chronique avec nécrose papillaire bilatérale sans séquestration, et des uretères doubles sans hydronéphrose.

Cas 12. C. Camille, 70 ans (Obs. 46. 230). — Cette femme de 70 ans souffre d'un cancer du sein qui n'a pas été opéré et qui métastatisait rapidement. Lors d'un premier séjour à la Clinique de Thérapeutique, en février 1956, on palpe aisément la masse néoplasique. Tension artérielle 160/90 mm Hg.

Vitesse horaire moyenne de sédimentation globulaire 39 mm. Anémie isochrome, 62% d'hémoglobine. Leucocytose 4750, déviation à gauche de la formule d'Arneth. Azote total non protéinique 24, glycémie 95 mg%, protides 7 g%, ictérus index 4, phosphatase alcaline 7,8 unités Bodansky, test au thymol négatif, céphaline-cholestérol positif, élimination de la brome-sulfone-phtaléine 6,5 unités. Dans les urines

on trouve des leucocytes en masse, pas d'albumine, pH 5,5, densité 1015, colibacille à la culture.

La malade quitte le service et reçoit de la testostérone et des œstrogènes. Mais les douleurs se généralisent et nécessitent de fortes doses d'opiacés. La malade nous revient comateuse 6 semaines plus tard pour mourir quelques heures après son admission.

A l'autopsie (A 279/56), on trouve un adéno-carcinome squirrheux du sein et des métastases multiples, notamment hépatiques. Il y a aussi un abcès périnéphrétique secondaire, une périnéphrite fibro-adipeuse avec sténose de l'uretère gauche et une nécrose étendue des papilles de ce côté; quelques-unes sont amputées. A noter que la papillo-nécrose était limitée au côté gauche.

Cas 13. R. Marie, 63 ans (Obs. 46. 782). — Cette malade de 63 ans est une alcoolique avérée qui souffre depuis une année de troubles digestifs, de pituite matinale, et d'une polynévrite éthylique. Après une bronchite subfébrile, s'installe un ictère et la température s'élève à 40° C. L'admission à la Clinique de Thérapeutique a lieu le 22 avril 1956: la malade est ictérique, présente des télangiectasies de la face, une pilosité axillaire éparse, un abdomen ballonné, des signes d'ascite et une circulation collatérale. Le foie dépasse d'un travers de main le rebord costal, il est ferme, sensible, tranchant.

La tension artérielle est de 110/70 mm Hg, le pouls est régulier, 100 par minute. La malade se plaint de brûlures à la miction. Les loges rénales sont indolores à la palpation. Les urines contiennent des traces d'albumine, des leucocytes en masse. La culture révèle du colibacille. Densité 1012.

Les examens du sang confirment l'atteinte hépatique: index ictérique 35, protides 6,2 g%, cholestérol 84, azote total non protéinique 100, azote uréique 79 mg%. Tests au thymol et à la céphaline-cholestérol positifs. L'électrophorèse montre une hyperglobulinémie γ : 39 (au lieu de 18-22%) et α_2 : 17 (8-12%), sans modification des globulines β . Temps de Quick allongé: 23 secondes. Vitesse horaire moyenne de sédimentation 63 mm.

Hémoglobine 72 puis 57%, globules rouges 3 070 000, index colorimétrique 1,18, plaquettes 72 000, leucocytes 20 900 avec une forte proportion de poly-neutrophiles non segmentés (59,5%).

On pose le diagnostic de cirrhose de Laënnec et, pour expliquer l'ictère grave, de cholangite urémigène par micro-abcès hépatiques; une pyélonéphrite à colibacille pourrait être à l'origine d'une dissémination hématogène.

Malgré les antibiotiques, les infusions veineuses de fructose, la fièvre persiste et la malade entre dans le coma. La tendance à l'acidose s'accroît, malgré la correction d'une hypokaliémie et d'une hyponatrémie. La réserve alcaline s'abaisse à 15,9 mEq/l. Et la malade décède le 6 mai 1956. *Averti par un cas antérieur (cas 10) de pyélonéphrite accompagnée d'une atteinte hépatique grave, nous avons envisagé le diagnostic de nécrose papillaire.*

L'autopsie (A 374/56) révèle une cirrhose d'un type particulier avec fibrose intercellulaire et hyalinose intraépithéliale, probablement sur atrophie jaune. On a trouvé une néphrite interstitielle chronique avec des troubles vasculaires importants, une nécrose papillaire unilatérale et étendue; l'autre rein montrait une augmentation du tissu interstitiel avec plasmocytose et polynucléaires, et une hyalinose des papilles.

Cas 14. D. Bruno, 40 ans (Obs. 47. 246). — Un manœuvre italien remarque 15 jours avant son admission une tuméfaction de la région sous-maxillaire. A l'entrée à la Clinique de Thérapeutique, le 22 juillet 1956, on constate des adénopathies nombreuses cervicales et inguinales, fermes et indolores. La rate est perceptible sur 10 cm et son

Cas No Age/Sexe	1 67 ♀	2 72 ♀	3 81 ♀	4 87 ♀	5 62 ♀	6 52 ♂	7 56 ♂	8 66 ♀	9 75 ♂	10 60 ♀	11 72 ♂	12 70 ♀	13 63 ♀	14 40 ♂
<i>Signes généraux:</i>														
Température maxima	37,5	38,2	38	38,5	39,9	37	37	38,5	38,5	38	37,5	38	40	37
Coma de plus de 24 h.	+	+	+	-	-	+	-	+	+	+	-	-	+	-
Douleurs abdominales ou lombaires	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
Tension artérielle	130/75	220/110 105/85	170/65	120/75	165/100	135/85	140/90	155/80	90/65	130/70	160/90	160/90	110/60	+ 120/65
<i>Sang:</i>														
Hémoglobine %	72	49	48	63	34	40	32	28	78	66	70	62	57	45
Hématies 10 ⁶	3	2,4	2,6	3,4	2,2	2,2	1,9	1,3	4	3	3,3	3,2	3	2
Leucocytes	35 000	36 500	14 950	11 300	24 200	19 350	10 100	15 300	14 050	24 000	14 400	4750	20 900	101 000
Sédimentation horaire moyenne	60	56	61	48	94	82	70	106	67	48	32	39	63	63
Tests coll.-chimiques	+	+	(+)	-	-	100	160	155	120	+	+	(+)	(+)	+
Cholestérol mg%	135	130	130	160	170	105	145	124	138	240	111	95	84	84
Glucose mg%	90	13	13	15,4	15	6,5	14	15	15	20	21	15,9	96	15,9
CO ₂ méq/l														
Azote total non proté. mg%	39	240	235	160	340	325	253	240	130	300	32	24	113	55
Protides g%	6,7	7,2	7,2	6,3	7,2	8,2	6,8	8	7	6,8	6	7	6,2	7,2
<i>Urines:</i>														
pH		5	6	7	6	6	5,5	6,5	5,5	6	6	5,5	5	5,5
Densité		15 (2h)	1008	1015	1011	1004	1011	1010	1008	6	6	5,5	5	5,5
P. S. P. (% en 1 h.)			5		12	0	5	23	5		1014	1015	1012	1012
Albumine g/l	0	4,5	traces	1,5	traces	traces	traces	2	1,5	traces	traces	0	traces	traces
Sucres	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Hématies	0	(+)	(+)	+++	++	(+)	0	+++	+++	++	+++	++	++	+++
Leucocytes	+	+++	+++	+++	+++	(+)	stérile	0	+++	++	coli. entér.	++	+++	+++
Culture		coli. entér.	stérile	+++	coli. entér.	+++		0	coli. entér.	coli.	coli. entér.	coli.	coli.	+++
<i>Autopsie:</i>														
Pyélonéphrite	-	+	+	+	+	+	hymo- siderose, mélânose	atrophie brune	++	++	++	metastases carcinoma- teuses	++	++
Nécrose bilatérale des papilles	++	++	++	++	++	++			++	++	cirrhose		++	leucémique foie
Lésions hépatiques	ictère, cirrhose, atrophie jaune	stase chronique	stéatose	stase chronique	hymo- siderose, mélânose	stéatose			++	ictère, cirrhose, stéatose				

pôle inférieur est atteignable. Le foie est ferme, indolore et dépasse d'un travers de doigt le rebord costal. Tension artérielle 120/65 mm Hg.

La formule sanguine confirme le *diagnostic de leucémie* et montre une anémie à 45% d'hémoglobine, 2 100 000 globules rouges, leucocytose 101 000, dont 92% de para-myéloblastes, 38 000 thrombocytes. La moelle osseuse est envahie par des formes myéloblastiques atypiques. Les tests de coagulabilité sont allongés. Les tests au thymol et à la céphaline-cholestérol sont positifs. La vitesse horaire moyenne de sédimentation est de 63 mm. Azote total non protéinique 55 mg%. Dans les urines il y a 5 g/l d'albumine. Densité 1012, urobiline et sang (réaction de Meyer); on trouve dans le sédiment des hématies en masse et des cylindres granuleux.

Transfusions, cortisone, 7-mercaptopurine et antibiotiques n'ont pas l'action espérée. 3 jours après son admission, le malade se plaint de vives douleurs abdominales qu'on explique par une inondation péritonéale. La diurèse, excellente à l'entrée, s'est soudain tarie: un sondage vésical ne ramène que quelques gouttes d'une urine sanglante, et le malade décède en anurie, le 25 juillet 1956.

L'autopsie (A 577/56) montre des hémorragies mésentériques diffuses. Le foie, la rate et de multiples et gros ganglions présentent de nombreux foyers leucémiques. Les reins ne montrent pas de signe d'inflammation, mais une importante infiltration leucémique avec des hémorragies pyéliquies et rétropyéliquies et une nécrose hémorragique des papilles. Il n'y a pas de néphrite interstitielle, mais des lésions de type néphrosique. Pas de dilatation urétérale ou pyélique.

Etiologie

Répartition selon le sexe et l'âge. – Des 14 malades dont nous avons résumé l'histoire, 9 sont du sexe féminin. Selon l'importante étude de *Robbins et Angrist*, la proportion de femmes et d'hommes est dans le rapport de 2 à 1 pour les diabétiques, et de 1 à 6 pour les non diabétiques. Cette dernière proportion est liée à la fréquence des infections ou des obstructions du système urinaire chez l'homme, en particulier le prostatique.

Les auteurs allemands, au contraire, trouvent une plus grande fréquence de nécroses papillaires chez les femmes. Ils constatent, en effet, 90 cas de pyélonéphrite atrophiante grave chez des femmes, pour 10 cas seulement chez l'homme, et ils expliquent cette proportion par le grand nombre des infections urinaires du jeune âge qui se réveillent à l'occasion de grossesses ou d'affections mineures chez la femme (*Staemmler et Dopheide*). L'observation de *Sheehan* citée au début de notre travail illustre bien cette notion.

L'âge de nos 14 malades s'échelonne de 40 à 87 ans, moyenne 66. Si les moyennes citées sont nettement au delà de la quarantaine, des cas beaucoup plus jeunes sont rapportés. La malade de *Sheehan* avait 18 ans. Le cas de *Davson et Langley* – pyélonéphrite avec tableau de néphrite chronique – n'avait que 28 ans. Un des plus jeunes cas de la littérature est un nourrisson de 8 semaines qui meurt en insuffisance rénale, après avoir présenté des manifestations gastro-intestinales, de la fièvre et des troubles de l'équilibre acido-basique: *Tamaki et Whitman* (1952) rapportent que l'autopsie a montré une nécrose papillaire ischémique. *Morard* décrit en 1955 une néphrose avec papillo-nécrose hémorragique chez un nouveau-né. *Gardiol* publie 4 cas concernant des enfants de moins de 2 mois. Il semble qu'ici le facteur vasculaire joue un rôle assez particulier, indépendamment de toute infection interstitielle. Les caractères inhabituels des papillo-nécroses du nouveau-né sont actuellement à l'étude: ils apparentent les pyélonéphrites aux perturbations vasculaires du nouveau-né, classiques et bien systématisées.

Fréquence du diabète dans la nécrose papillaire. – Les statistiques rapportent une majorité de diabétiques parmi les malades atteints de nécrose papillaire. En nous aidant du tableau établi par *Mandel* en 1950, en y ajou-

tant les cas rencontrés dans la littérature et à la Clinique de Thérapeutique jusqu'en 1956, nous trouvons, sur 219 malades, 128 diabétiques et 91 non diabétiques. Parmi ces derniers, 55 étaient atteints d'une affection obstruant les voies urinaires.

Pour évaluer les rapports de fréquence entre nécrose papillaire et diabète, nous nous reportons à l'étude d'*Edmondson, Martin et Evans* de 1947. Ces auteurs ont étudié le protocole de 32 000 autopsies effectuées entre 1924 et 1945 au Los Angeles Country Hospital. Sur ce nombre, il y avait 859 diabétiques, soit 2,6%. Une infection aiguë de l'un ou des deux reins a été trouvée chez 107 de ces diabétiques, soit 12,4%. Parmi ces 107 cas, 29 (27,1%) présentaient une nécrose des papilles. Sur 31 141 sujets non diabétiques, les mêmes auteurs ont trouvé 1023 pyélonéphrites, parmi lesquelles 21 cas de nécrose papillaire, soit 2 pour 100 cas d'infection des reins. *La nécrose papillaire, dans les cas de pyélonéphrite, s'est donc révélée plus fréquente chez les diabétiques (27,1%) que chez les sujets non diabétiques (2%).*

En 1946, *Robbins, Mallory et Kinney* avaient présenté une autre statistique comparable: sur 307 diabétiques autopsiés, ils trouvaient 60 pyélonéphrites, parmi lesquelles 16 cas de nécrose papillaire, soit environ 5 nécroses papillaires pour 100 diabétiques. Et sur 100 sujets non diabétiques, ils ont trouvé une proportion de 3.3 pyélonéphrites aiguës et 0.06 nécrose de la papille.

Jusqu'en 1955, *Morard* ne trouve que 12 diabétiques (11 femmes et 1 homme) sur 50 cas de papillo-nécrose de l'Institut de Pathologie de Genève (Prof. *E. Rutishauser*). Sur nos 14 malades, il n'y a qu'un diabétique. Toutefois, les perturbations de la glyco-régulation sont fréquentes: elles seront étudiées avec le tableau clinique de l'affection.

Ainsi, dans les statistiques anglo-saxonnes, la fréquence du diabète est plus grande. Cela tient probablement à deux facteurs. Tout d'abord la définition de la nécrose papillaire est pour nous nettement plus restreinte. Selon *Rutishauser* et *Morard*, elle doit être distinguée des «destructions inflammatoires que peuvent subir les papilles rénales au cours d'une pyélite nécosante. Elle ne doit pas davantage être confondue avec la localisation papillaire d'une néphrite interstitielle en poussée phlegmoneuse. Dans ces 2 cas, l'infiltration leucocytaire abcédante conditionne et accompagne la lyse du tissu, tandis que dans la nécrose papillaire, la réaction leucocytaire de démarcation n'est que tout à fait secondaire». Les Américains au contraire - *Robbins, Mallory et Kinney*, par exemple - considèrent la pyélonéphrite abcédante et nécosante comme une papillo-nécrose. Avec des critères plus précis, on limite forcément le nombre des cas, notamment chez les diabétiques.

Un second facteur restreint relativement le nombre des diabétiques parmi les cas de papillo-nécroses en Suisse et en Allemagne. C'est que ces deux pays sont en somme les seuls où les autopsies soient systématiquement pratiquées en milieu hospitalier.

Unilatéralité, bilatéralité des lésions. — 12 des 14 malades qui font l'objet de cette étude, avaient des nécroses papillaires des deux reins. En fait, les lésions unilatérales se rencontrent dans un peu moins du tiers des 219 cas rapportés dans la littérature. Si, parmi les 160 malades de la statistique de Mandel, on considère les sujets — diabétiques ou non — qui présentent un obstacle sur les voies urinaires, on voit que la proportion des atteintes unilatérales est plus grande: environ 50% des cas.

Tableau clinique

Le diagnostic de nécrose de la papille est rarement posé du vivant du malade. Le plus souvent c'est une révélation de l'examen anatomo-pathologique, soit à l'autopsie, soit plus rarement à l'occasion d'une intervention chirurgicale. Sur les 14 cas étudiés à la Clinique de Thérapeutique en 7 années, 3 fois seulement le diagnostic fut posé avant l'autopsie. Dans l'un de ces cas c'est l'élévation brusque de l'azotémie qui fit soupçonner la nécrose papillaire après que le malade (cas 7), atteint de néphrocirrhose et présentant de très mauvaises fonctions rénales, se soit plaint de douleurs dans la région lombaire. Dans l'autre cas la présomption était fondée sur l'évolution foudroyante d'une néphropathie aiguë vers l'anurie (cas 10). L'élévation de l'azotémie était brusque là aussi. Elle manquait dans notre cas 13, mais le diagnostic a été évoqué devant le tableau d'un état infectieux grave avec pyélonéphrite, acidose, atteinte hépatique aiguë.

De l'étude de la littérature comme de nos 14 cas, il ressort que le tableau clinique est varié. Les symptômes ne sont pas pathognomoniques. Le plus souvent ils s'installent rapidement et l'évolution est brève. Nous étudierons les éléments du tableau présenté par le malade en les divisant en quatre groupes: 1. signes généraux, 2. signes biologiques, 3. fonctions rénales et signes urinaires, 4. signes radiologiques.

1. Signes généraux

Le malade est en général *fiévreux, prostré, nauséux*. Robbins, Mallory et Kinney, qui distinguent des formes «acute fulminating» et «subacute protracted», déclarent que la prostration et l'atteinte de l'état général ne manquent jamais: les formes non aiguës entrent aussi dans une phase terminale avec prostration. Elle s'accompagne souvent d'aréflexie tendineuse et d'hyperesthésie.

La température est fréquemment élevée, à 39 ou 40° C, souvent accompagnée de frissons. Dans notre observation 2, le malade était apyrétique et subitement, 4 jours avant son décès, la température s'est élevée à 38,2° C. Il est intéressant de noter que dans ce cas l'examen histo-pathologique (Prof. E. Rutishauser) nous autorise à situer la séquestration papillaire au jour de l'ascension thermique. Mellgren et Redell ont fait une fois la même

constatation. Toutefois l'élévation thermique n'est pas indispensable: 2 de nos malades sont décédés apyrétiques, 9 étaient subfébriles.

Dans 1 cas sur 2, le malade présente des *nausées* et des vomissements, à mettre en rapport avec des troubles métaboliques.

La *douleur* est un symptôme fréquent. Elle est persistante, dans les flancs ou la région lombaire (*Alken*), ou bien paroxystique, de type lithiasique. *Dawson* et *Langley* rapportent l'histoire d'un malade dont les lombalgies persistantes étaient au premier plan d'un syndrome néphrétique: elles ont orienté le diagnostic vers une pyélonéphrite. Mais c'est dans les flancs que la douleur est le plus souvent signalée.

Il arrive que le malade décrive une ou plusieurs crises douloureuses continues avec accès paroxystiques parfois atroces, dont le siège est lombaire, diffus, avec irradiations dans l'abdomen, sur le trajet de l'uretère, la vessie, le testicule, voire le rein opposé. En somme, des *crises classiques de coliques néphrétiques* suivies d'un endolorissement de la région lombaire. Si, par les examens appropriés, on peut éliminer la vraisemblance d'une lithiasie rénale, on évoquera devant ce tableau l'évacuation d'une papille séquestrée ou de caillots de sang. L'intérêt diagnostique de ce syndrome pseudo-lithiasique est capital.

2. Signes biologiques

La formule sanguine montre en général une *anémie isochrome*. L'hémoglobine d'un seul malade de notre série est au-dessus de 70%. Tous les autres ont moins de 3 400 000 globules rouges. La *leucocytose* est élevée: elle dépasse généralement 10 000 globules blancs, avec une forte déviation de la formule d'Arneth vers la gauche. Font exception les cas 6 et 7 de notre étude, dont la néphrite interstitielle n'était justement pas purulente.

La *vitesse de sédimentation globulaire* est toujours accélérée, même chez les malades qui n'ont pas présenté de pyélonéphrite (cas 6, 7, 8, 14). La moyenne horaire de la vitesse de sédimentation est au-dessus de 50 mm dans les jours qui précèdent la mort.

La *protidémie* n'a pas montré de résultats anormaux dans 13 de nos cas. Nous n'avons pas pratiqué systématiquement l'électrophorèse.

Chez 10 malades, les *tests colloïdo-chimiques* ont été examinés: dans 8 cas ils sont altérés. L'index ictérique est normal, sauf dans les 3 cas d'ictère (cas 1, 10 et 13). Quant au *cholestérol*, il est anormalement bas chez 5 malades. Ces résultats anormaux signent des atteintes hépatiques: chez 2 malades seulement, les tests colloïdo-chimiques, l'index ictérique, le taux de cholestérol, l'électrophorèse sont normaux (cas 5 et 7). Dans 3 cas (4, 8 et 9), les fonctions hépatiques n'ont pas été explorées. Ainsi, au vu des examens de laboratoire, on pouvait dire, du vivant des malades, que 9 au moins – dont 4 cirrhotiques – présentaient des altérations du foie. Cette proportion (9 sur 14) est confirmée par les contrôles anatomiques. Le foie des 2 malades

dont les tests sont normaux, ne montre qu'une hémosidérose et une mélanose. Des 3 cas dont les tests n'ont pas été pratiqués, l'un présente une atrophie brune (cas 8), les 2 autres sont indemnes de lésion hépatique. Celle-ci est constituée dans les 9 cas à tests positifs par: une cirrhose (4 fois), une stéatose (3 fois), une atrophie jaune (2 fois), des métastases et enfin un foie leucémique.

Cette fréquence des atteintes hépatiques est confirmée par la statistique de l'Institut de Pathologie (Prof. E. Rutishauser): sur 50 cas de nécrose papillaire, 37 fois l'examen hépatique a révélé des modifications pathologiques, le plus souvent du type stéatose (Morard).

Une seule de nos malades présente un diabète (cas 10): sa glycémie oscille entre 200 et 375 mg%. Au cours de ses 6 jours d'hospitalisation, jamais cette malade n'eut de sucre dans ses urines. 5 autres malades ont une glycémie préterminale anormalement élevée, entre 110 et 170 mg, sans glycosurie. La découverte d'une glycémie élevée dans les jours qui précèdent la mort de sujets atteints de nécrose papillaire n'est pas exceptionnelle. Günther rapporte à ce propos l'observation d'un malade de 60 ans qui subit une néphrectomie pour une lithiasé: il s'agissait d'une papillo-nécrose; pendant les 8 jours qu'il survécut, le malade présenta un diabète jusque là inexistant.

Presque toujours le taux de l'azotémie s'élève en flèche dans les derniers jours de l'évolution, parfois avant que l'oligurie se manifeste. Les signes d'urémie sont presque constants. Chez 4 de nos malades (cas 1, 11, 12 et 14), l'azote total n'a pas été mesuré au stade final, mais la prostration, la respiration stertoreuse et le coma permettent de l'évaluer à un taux élevé.

Tous les malades dont la réserve alcaline a été mesurée peu avant la mort, ont une tendance à l'acidose (CO_2 entre 13 et 20 méq/l, une fois même 6,5). Les rares dosages de la réserve alcaline mentionnés dans la littérature (Tamaki) confirment cette acidose préterminale.

En somme, les signes biologiques se résument en une anémie isochrome, une leucocytose élevée, une vitesse de sédimentation toujours accélérée, des signes fréquents d'atteinte hépatique, une glycémie souvent élevée même sans diabète réel, et les signes d'une insuffisance rénale aiguë.

3. Fonctions rénales et signes urinaires

La gêne vésicale, les brûlures à la miction, la pollakiurie, les symptômes urinaires, s'ils n'ont rien de spécifique, sont du moins fréquemment présentés par les malades atteints de nécrose des papilles. Ils accompagnent les signes de pyélonéphrite et apparaissent longtemps avant la séquestration papillaire. Dans la statistique d'Edmondson, 41% des malades (sur 29 cas) ont été admis à l'hôpital à cause de leurs symptômes urinaires ou urémiques. 4 de nos malades qui n'avaient pas de pyélonéphrite mais une néphrite interstitielle hémotogène (cas 6, 7, 8 et 14), ont toutefois présenté de l'oligurie et une anurie terminale et ressenti des douleurs dans la région des reins.

Dans l'observation 2, l'oligurie apparaît 4 jours avant la mort, de façon soudaine, en même temps que température et azotémie s'élèvent: nous venons de le voir, c'est à ce stade que les histo-pathologistes situent le début de la séquestration papillaire.

L'*albuminurie* peut être élevée, comme dans 4 cas sur 29 de la série d'*Edmondson*, mais elle fait parfois totalement défaut. Dans 10 de nos cas elle n'a jamais été dosable. Dans les autres cas, elle oscille entre 0,3 et 5 g/l.

Un autre signe aussi infidèle est l'*hématurie*. Microscopique plus souvent que macroscopique, elle est d'intensité variable, capricieuse. Moins d'un tiers des cas d'*Edmondson* présentaient une hématurie. Dans la moitié de nos observations, le sédiment urinaire contient un nombre important de globules rouges. Un caractère significatif serait l'apparition soudaine – comme dans notre cas 4 – de globules rouges en masse dans les urines: ce moment correspondrait, selon *Alken*, au stade où la papille fait sa démarcation. L'hématurie de la pyélite purulente doit faire envisager le diagnostic de nécrose de la papille (*Mellgren* et *Redell*). Dans une colique néphrétique, les caractères de l'hématurie ne permettent pas de distinguer la migration d'un séquestre d'une véritable lithiase.

En revanche, la *pyurie* est fréquente: elle accompagne la pyélonéphrite, la cystite. Son apparition est rarement tardive: dans 5 cas seulement sur 19 diabétiques de l'étude de *Robbins*, *Mallory* et *Kinney*, elle n'est constatée que la dernière semaine de l'évolution. Ces auteurs signalent l'alternance de rémissions et d'exacerbations de la pyurie jusqu'au stade aigu. Dans notre série, la pyurie ne manque que chez les 4 malades qui ne présentaient pas de pyélite à l'autopsie. Dans nos autres cas, son apparition est précoce, en général plusieurs semaines avant la mort.

La culture d'urine révèle le plus souvent du colibacille, de l'entérocoque et du staphylocoque doré. *Gaustad* et *Hertzberg* rapportent en 1950 3 cas d'infections urinaires à *B. proteus*. Des cas de tuberculose associée et d'actinomycose ont été rapportés (*Edmondson*). La culture d'urine n'a été pratiquée que chez 8 de nos 10 malades atteints de pyélonéphrite: une seule fois elle est demeurée stérile, bien que dans ce cas elle ait été pratiquée 2 jours avant la mort (cas 3).

Même en l'absence de colique néphrétique, il est important de rechercher dans le sédiment urinaire des séquestres de tissu nécrotique qui confirmeront le diagnostic. C'est la seule preuve irréfutable, hormis le contrôle opératoire, qui puisse être apportée du vivant du malade. Plusieurs auteurs signalent la découverte d'un séquestre à l'examen microscopique du sédiment urinaire (*Alken*; *Edmondson*; *Johnston*; *Knutsen*; *Mandel*). En 1954, *Garrett*, *Norris* et *Vellios* rapportent le sixième cas de nécrose papillaire diagnostiquée par l'examen histologique du tissu trouvé dans les urines. *Zollinger*, et *Cates* et *Hewer* mentionnent encore quatre faits semblables.

La cylindrurie n'est pas fréquente dans les cas de papillo-nécrose.

La densité urinaire est basse, il existe une *isosthénurie* et l'élimination de la phénol-sulfone-phtaléine est médiocre dans tous les cas où elle a pu être déterminée (6 cas). Le pH urinaire oscille entre 5,5 et 7. Le seuil rénal pour le sucre paraît élevé: aucun malade n'a présenté de glycosurie en dépit de taux élevés de glycémie.

4. Signes radiologiques⁶

La radiographie des voies urinaires sans substance de contraste permet exceptionnellement de découvrir une papille nécrosée, séquestrée et infiltrée de sels de calcium. Cette image ne doit pas être confondue avec une calcification tuberculeuse ou un calcul en cours d'élimination.

L'*urographie* par voie veineuse donne rarement des renseignements positifs puisque l'azotémie, au stade de nécrose de la papille, est élevée, les fonctions rénales sont perturbées et la concentration du produit de contraste est insuffisante. Il faut lui préférer la *pyélographie ascendante*.

Les modifications typiques apparentes à la *pyélographie* portent sur les calices et leur infundibulum. La forme concave du calice se creuse progressivement jusqu'à simuler une caverne. Entre le calice normal et la pseudo-spélonque, on peut trouver les images suivantes (voir fig. 1):

a) une atteinte superficielle du bord de la papille, qui donne un *contour irrégulier* et qui peut aller jusqu'à la disparition complète de la cupule papillaire;

b) une atteinte de la base de la papille, se traduisant par une *image en vrille* circonscrivant la papille en voie de séquestration;

c) la pénétration de la substance opaque laisse dans les pyramides des *travées rayonnantes*;

d) enfin, après élimination de la papille, la radiographie montre une *image en arcade* au contact de la médullaire.

Lorsque les calices sont suffisamment dilatés, il persiste après évacuation de la substance de contraste, une opacité qui prend la forme pathologique du calice et donne une *image en boule*.

A l'élargissement caliciel, aboutissement de la séquestration papillaire, s'ajoute un *rétrécissement du collet*, si bien que les pseudo-spélonques ne sont plus reliées au bassinnet que par un étroit canalicule: cette figure, contrairement à ce que prétendait *Schneider* ne se rencontre pas uniquement dans la tuberculose. Rétrécissement et dilatation des petits calices sont certes des images classiques de la tuberculose, mais la radiologie à elle seule ne permet pas de poser ce diagnostic. Il est un signe radiologique qui parle en faveur de la nécrose des papilles, c'est la *multiplicité des calices atteints*. Toutefois, avant de retenir ce diagnostic radiologique, on aura éliminé la tuberculose par les examens cliniques et bactériologiques habituels.

⁶ Nous remercions le docteur G. Candardjis qui a bien voulu nous donner son avis sur ce chapitre.

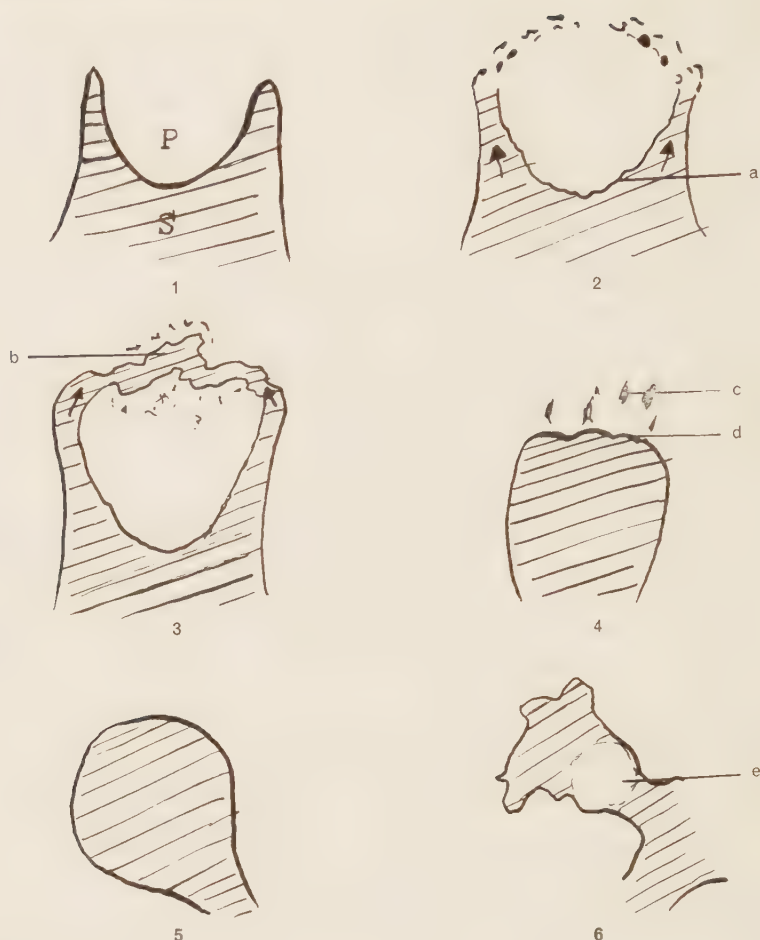


Fig. 1. Schéma des signes radiologiques. — 1) P = papille normale. S = substance de contraste. 2) Pénétration de la substance de contraste entre la papille et la zone médullaire distale. a = contour irrégulier de la papille. 3) Papille en voie de séquestration; b = image en vrille. 4) La papille est éliminée; c = petites «cavernes»; d = image en arcade. 5) Image en boule. 6) Image en bague («ring shadow»); e = fragment de papille séparée (d'après Günther).

Dans les calices en forme de boule, *Alken* signale la présence d'une masse ronde, opaque, entourée de substance de contraste et donnant au calice l'aspect d'une ombre en forme de bague. *Mellgren* et *Redell* donnent une explication à ce phénomène radiologique. Ils pratiquent une pyélographie ascendante chez un malade atteint de pyélonéphrite. Sur un premier cliché, une ombre en bague, de la taille d'une noisette, est considérée comme un calcul rénal. 2 jours après, une radiographie de contrôle permet de retrouver

cette image à la partie inférieure du bassin. Au contrôle anatomique, il subsiste des fragments de papille séquestrée dans la cavité calicelle agrandie. D'autres fragments avaient été retenus lors de leur élimination vers l'uretère et la substance de contraste les avait enrobés, figurant sur le cliché une image en bague, image qui, depuis cette description, n'est plus exceptionnelle («ring shadows»).

Un diagnostic radiologique beaucoup plus rare mérite d'être rapporté. C'est une *pyélographie gazeuse spontanée* chez une diabétique, observation publiée par Olsson en 1939. Chez cette malade, 6 jours après une cystoscopie, un cliché à vide de la région rénale gauche révèle la présence de multiples vésicules de gaz rangées à la périphérie du rein, à 1 cm environ de son contour extérieur. Une urographie permet de voir ces boules se remplir de substance opaque: les images aériques sont en face de chaque calice et correspondent à la destruction de la papille, comme l'a vérifié l'autopsie. Les fonctions rénales étaient médiocres, la culture d'urine a montré du colibacille. La pneumaturie est connue depuis longtemps (Raciborsky, 1671) et attribuée à un cathétérisme, à une destruction de tissu lors d'une électrocoagulation vésicale, à une fistule faisant communiquer les voies urinaires avec l'intestin, enfin au métabolisme des bactéries des voies urinaires. Ce phénomène n'est pas exceptionnel chez les diabétiques présentant une cystite à colibacille ou à moisissures dégageant du gaz carbonique ou de l'hydrogène (Riley).

On peut s'interroger sur l'*opportunité des examens radiologiques* pratiqués quelques jours avant la mort de deux de nos malades. Dans le cas 5, la substance opaque de l'urographie n'a pas été éliminée en une concentration qui permit d'obtenir des clichés utiles: l'azotémie, qui dépassait déjà 200 mg%, n'a pas subi d'augmentation brusque. La malade est morte en œdème pulmonaire. Dans l'autre cas (9), une image en boule mise en évidence par l'urographie n'a pas pu être interprétée dans le sens d'une nécrose papillaire. 2 jours après cet examen, la diurèse diminuait et 4 jours après l'urographie, la malade mourait subitement en œdème pulmonaire. On doit donc se demander si ces investigations ont joué un rôle dans l'évolution fatale qui a suivi. Mais dans le premier cas, il n'y eut pas de modification de la diurèse et le coma s'annonçait déjà avant les examens radiologiques. Ni dans l'un ni dans l'autre cas l'azotémie ne s'est élevée notablement, et l'autopsie n'apporte pas d'élément en faveur du rôle néfaste de ces examens.

On connaît les dangers des urographies et l'on cite des accidents survenus après une urographie pratiquée alors que le taux d'azote sanguin était voisin de 100 mg%, notamment dans des cas de reins polykystiques. Toutefois, on tend à être large dans les indications de cet examen, en considérant les malades que la néphrotomie a sauvés après qu'une urographie ait révélé une lithiase passée inaperçue.

Il convient d'être plus prudent avec la pyélographie ascendante. En pratiquant une néphrectomie pour tumeur chez un malade qui avait subi 5 jours auparavant une pyélographie, Foulon et Busser trouvent dans le parenchyme rénal, une nécrose inflammatoire. Ils constatent la rupture de l'insertion d'un calice sur la papille et le passage de la substance de contraste dans la gaine des sinus: ils considèrent les lésions rénales comme secondaires à la pyélographie rétrograde.

En 1945, *Eskelund* rapporte le cas d'une femme de 55 ans qui présentait une pyélonéphrite à colibacille traitée par de fortes doses de sulfamidé (sulfathiazol), et qui subit une pyélographie et une urographie alors qu'elle était suburémique, que sa diurèse était faible et qu'elle présentait une isosthénurie (1005), de l'albuminurie et de la pyurie. Après l'examen, la diurèse diminue encore, la température s'élève, et 1 mois plus tard la malade meurt après avoir présenté un coma. L'auteur voit un rapport de cause à effet entre la nécrose papillaire trouvée à l'autopsie et l'intervention diagnostique.

En cas d'infection urinaire, de pyélonéphrite, la pyélographie ascendante est dangereuse si la lésion rénale a déjà retenti sur les épreuves fonctionnelles. Ces réserves étant faites, il convient de souligner l'intérêt de la radiographie des voies urinaires pour le diagnostic de la nécrose des papilles.

En résumé, des signes radiologiques précis doivent faire soupçonner la nécrose: agrandissement et étirement de plusieurs petits calices, image en boule, rétrécissement et elongation des collets. Mises à part la pneumaturie révélatrice de nécrose papillaire, découverte exceptionnelle, et les images en bague peu fréquentes, force nous est de considérer que les signes radiologiques de la nécrose ne sont guère plus spécifiques que les signes urinaires.

Anatomie pathologique et pathogénie

L'anatomie pathologique de la papillo-nécrose fait l'objet de recherches à l'Institut universitaire de Pathologie de Genève (Prof. *E. Rutishauser*). Ce travail étant une étude clinique, nous n'aborderons l'anatomie pathologique que pour rappeler la définition que donnent *Rutishauser* et *Morard* de la nécrose papillaire: C'est un «processus papillo-nécrotique limité suivant son âge par une infiltration leucocytaire de démarcation, et s'arrêtant, sans la franchir, à la limite que constituent les artères arciformes».

A l'examen macroscopique, la papille nécrosée est pâle, comme d'ailleurs la pyramide atteinte. De façon générale, la nécrose papillaire ne se rencontre pas sans néphrite interstitielle.

D'autres éléments paraissent significatifs à *Rutishauser* et *Morard*: ce sont les modifications histo-chimiques, les déplacements acro-papillaires de pigments pyrroliques, l'accumulation interstitielle de lipides, l'œdème du conjonctif et les troubles vasomoteurs segmentaires qui délimitent la papille avant son amputation.

Quant aux glomérules, ils reflètent la phase de néphrite interstitielle chronique avec hyalinose secondaire, ou bien celle de nécrose médullaire avec l'aspect septique des anses glomérulaires. La concomitance d'un syndrome de Kimmelstiel-Wilson a été démontrée (*Garrett*).

Le bassinet, les calices et les uretères présentent en général de simples signes d'inflammation.

Friedreich, dont le malade, prostatique, présentait une hydronéphrose, estimait que la pression de l'urine dans le bassinet avait entraîné une destruction et une nécrose des papilles. Depuis cet auteur, les théories de la pathogénie des nécroses papillaires se sont multipliées. Elles font jouer le rôle primordial à la pression urinaire, à l'infection, à la toxicité bactérienne, à l'hémodynamique. Finalement des modifications histo-chimiques ont été mises en évidence et conduisent à une interprétation pathogénique nouvelle. Résumons ces différentes théories.

1. *Théorie mécanique.* — Un des fondements de cette théorie qui fait jouer le rôle principal à la pression augmentée dans les voies urinaires est l'expérience rapportée par *Muirhead, Vanatta* et *Grollman* en 1950. Ces auteurs ligaturent les uretères de 28 chiens qui ne sont pas atteints de pyélonéphrite, pour obtenir une augmentation de la pression intrapyélique, et ils concluent, après avoir constaté la nécrose des papilles, que la pression urinaire porte sur une zone morphologiquement vulnérable et qu'elle entraîne une ischémie de cette zone. La pyélonéphrite serait-elle secondaire à la nécrose, elle-même issue des effets hydrodynamiques de l'obstruction des voies urinaires? On peut se demander si, au contraire, la nécrose papillaire n'est pas secondaire à la pyélonéphrite entretenue ou causée par la stase pyélique. Attirés par la fréquence des obstacles mécaniques, d'autres auteurs avaient déjà étudié ce problème: *Stoudensky* en 1899 et *Albarren* en 1912. Le premier ligature un uretère, le second complète l'expérience en injectant des bactéries dans l'autre uretère. Cette expérience a été reprise en 1940 sur des lapins par *Mallory, Crane* et *Edwards* qui retrouvent des lésions typiques. Mais si la pression élevée du système urinaire se transmet aux vaisseaux sanguins pour induire la nécrose, pourquoi l'affection n'est-elle pas plus fréquente dans les cas d'hydronéphrose et de lithiasé rénale?

2. *L'infection à l'origine de la papillo-nécrose.* — *Edmondson* et collab. voyaient dans les toxines du staphylocoque doré un élément étiologique de la nécrose papillaire. Mais dans la pyélonéphrite suppurée qui accompagne l'affection, on trouve de nombreux autres micro-organismes. Les résultats positifs des cultures de rein (21 sur 26 cas) dans la statistique de *Robbins, Mallory* et *Kinney* demeurent impressionnants. Si les toxines doivent être retenues comme facteur étiologique — mais dans une nouvelle perspective que nous allons étudier — leur spécificité, du moins, peut être écartée.

3. *Rôle des troubles hémodynamiques.* — Il est fréquent de découvrir des foyers de thrombose dans la zone de nécrose (la médullaire est toujours moins vascularisée que le cortex). Toutefois, certains auteurs, ne trouvent pas souvent la thrombose des artérioles, des veinules et des capillaires (*Edmondson*). Ainsi, *Davson* et *Langley* n'ont pas constaté dans leur cas d'obstruction vasculaire. De même *Robbins* et *Angrist* en trouvent rarement. A la lecture des observations publiées, il semble qu'on ait affaire à un phénomène secondaire à la vaso-paralysie.

On a fait appel au phénomène dit de *Trueta* pour expliquer la nécrose des papilles. *Trueta* et collab. ont démontré l'existence au niveau du rein, de deux circulations: l'une par les glomérules du cortex et l'autre par ceux de la région juxta-médullaire et les vasa recta de la médullaire. Dans des conditions pathologiques, le sang passerait par un seul des deux circuits, évitant à peu près totalement l'autre. Habituellement c'est par la médullaire que le sang passerait, d'où la nécrose bilatérale du cortex. La dérivation inverse, soit par le cortex, expliquerait la nécrose médullaire («reverse Trueta shunt»). Mais

la théorie de *Trueta* est mise en défaut par plusieurs expérimentateurs dont les travaux font douter qu'il se produise une dérivation importante par le cortex en cas d'ischémie (*Moyer* et collab.; *Kahn* et collab.; *Houck*; *Scher*).

Selon *Mandel* et *Popper*, ce n'est pas l'ischémie mais l'hyperémie qui interviendrait d'abord («rote Stase» des auteurs allemands): un shunt dans la région juxta-corticale entraînerait une hyperémie médullaire et une ischémie du cortex. Cette hyperémie provoquerait une vaso-paralysie favorisant la thrombose. L'anoxie qui en résulte occasionnerait à son tour une ischémie de la médullaire et la nécrose. L'existence de nécrose papillaire sans l'intervention de facteur bactérien confirme ce mécanisme: c'est une hyperémie médullaire qui conditionne dans ces cas la nécrose (*Morard*). Ceci nous amène à discuter la papillo-nécrose d'origine toxique.

4. *Origine toxique.* — De nombreuses expériences montrent que certaines substances chimiques produisent chez l'animal une nécrose de la papille. En 1901, *Rehns* administre de la tétrahydroquinoléine, ou son dérivé la thalline, à des lapins et à des cobayes. Il obtient des nécroses papillaires et signale que chez l'homme des intoxications thérapeutiques par la thalline peuvent entraîner des nécroses médullaires mortelles. Avant lui, *Ehrlich* rapporte en 1886 que ce produit utilisé comme antipyrétique provoque des symptômes néphrotiques.

D'autres produits conduisent à des papillo-nécroses: la vinylamine étudiée en 1901 par *Levaditi*, en 1913 par *Oka*, en 1951 par *Mandel* et *Popper*; la mono-N-méthyl-aniline expérimentée en 1952 par *White* et *Mori-Chavez* sur des rats. En 1931, *Borland* et *Jackson* soumettent des rats à un régime totalement carencé en graisses et obtiennent aussi la lésion des papilles.

*Morard*⁷ précise que toutes ces méthodes trouvent leur effet majeur au niveau du néphron distal et du tissu interstitiel papillaire. Mais elles produisent dans d'autres organes des altérations dont la stéatose est la plus fréquente (foie, cœur, pancréas). Dans tous ces cas, la nécrose semble consécutive à des troubles vaso-moteurs analogues à ceux qui ont été décrits dans les néphroses basses. Cet auteur cite 3 cas de nécrose papillaire totale non inflammatoire. L'un concerne une malade qui absorbait depuis longtemps des barbituriques pour des manifestations épileptiques. Cette malade présente une toxicodermie mortelle qui coïncide avec l'absorption d'oxalate de cérium comme antiémétique. Le deuxième cas est une intoxication à l'acide chlorhydrique concentré qui entraîne la mort par ulcérations profondes du tube digestif. Enfin, *Morard* rapporte l'examen anatomique d'une néphrose mortelle aux sulfamidés, qui ne présentait aucun signe inflammatoire au niveau des reins ou des voies urinaires, et toutefois une nécrose totale des papilles avec séquestration des extrémités médullaires par endroits. Tous ces cas présentent une néphrose caractéristique qui induit la nécrose papillaire. L'auteur met en évidence la phase initiale de la nécrose

⁷ Nous remercions le docteur *J. C. Morard* qui nous a communiqué les résultats de ses recherches.

et insiste sur «l'association de néphrose et de nécrose papillaire en dehors de tout facteur bactérien. La néphrose – maladie première – subit en l'occurrence une évolution rare qui la range parmi les étiologies possibles de la papillo-nécrose rénale».

2 de nos malades atteints de néphrite interstitielle non purulente (cas 6 et 7) ont longtemps abusé de Saridon (isopropylantipyrine, phénacétine, Persédon, caféine). La question du rapport entre l'abus de ce médicament analgésique et la nécrose papillaire n'est, à notre connaissance, pas résolue. En 1955, *Zollinger* soulignait la proportion de malades abusant de Sardion et présentant une néphrite interstitielle chronique. Sur 62 malades, il en trouve 18 qui déclarent prendre 8-10 comprimés par jour. Pas plus que dans nos 2 cas la coïncidence n'est expliquée. A noter que l'un de nos 2 malades (cas 7) était asthmatique: la néphrite interstitielle n'est pas une constatation exceptionnelle dans l'asthme (*Reubi*).

5. *Facteurs dégénératifs prédisposant la médullaire rénale à la nécrose.* – Ces facteurs se situent soit dans le cadre d'une néphrite interstitielle: accumulation de lipides, troubles vaso-moteurs segmentaires, œdème du conjonctif; soit dans le cadre du diabète: accumulation de muco-polysaccharides acides, et modifications histo-chimiques donnant à l'inflammation diabétique son caractère nécrosant.

En résumé, la nécrose papillaire est issue de modifications hémodynamiques: une hyperémie médullaire entraîne une vaso-paralysie dans la zone juxta-corticale et, par anoxie, une ischémie de la médullaire qui fait éclore la nécrose. Dans certains cas non inflammatoires, la néphrose peut être considérée comme l'origine de la papillo-nécrose.

Formes cliniques

Une classification des formes de papillo-nécroses qui se fonderait sur l'âge, sur le sexe, sur la bilatéralité des lésions ou sur la concomitance d'un diabète n'aurait pas d'intérêt pratique et ne correspondrait d'ailleurs pas à des lésions histologiques particulières. Il n'y a pas non plus de classification simple reposant sur les signes cliniques. En revanche, l'évolution permet de distinguer trois formes:

1. *Les formes aiguës, qui emportent rapidement le malade, sans toutefois qu'une affection concomitante ait annoncé le dénouement fatal.* – C'est par exemple une pyélonéphrite qui soudain se péjore sans cause apparente, sans que soit mis en évidence un foyer inflammatoire autre qu'une infection urinaire: les signes d'urémie, l'oligurie, l'anurie précèdent de peu la mort. Entrent aussi dans ce groupe les formes non inflammatoires, comme les cas d'intoxication barbiturique avec hyperazotémie terminale décrits par *Kalbfleisch*, et les formes du nourrisson rapportées par *Morard* ou *Tamaki* et *Whitman*.

2. *Les formes subaiguës, dans lesquelles la nécrose papillaire semble déclenchée par une affection bactérienne et septicémique*: une furonculose grave, une pneumonie, un empyème, une ostéomyélite, une méningite, etc. L'évolution n'est pas foudroyante, elle est moins rapide que dans la forme précédente. Les cas qui entrent dans ce groupe abondent dans la littérature.

3. *Les formes d'évolution chronique: pour que l'affection soit considérée comme chronique, la nécrose, diagnostiquée avec certitude, doit avoir une évolution compatible avec la vie.*

Après les publications d'Overzier (1942) et d'Edmondson (1947), Robbins et Angrist rapportent en 1949 le cas d'un homme de 79 ans, diabétique équilibré et prostatique, amputé d'une jambe pour gangrène et décédé 11 jours après son admission d'une bronchopneumonie sans complications urémiques. A l'examen macroscopique de ses reins, on trouve une papille fibreuse, raccourcie et déformée, et à l'examen histologique, une atrophie et une épithélisation, avec disparition du tissu nécrotique: on peut considérer cette papillo-nécrose comme «guérie».

Cates et Hower estiment avoir administré la preuve radiologique de la guérison d'une papillo-nécrose histologiquement affirmée. Il s'agit d'un diabétique de 56 ans qui, après une crise de pyélonéphrite très douloureuse, élimine dans ses urines deux morceaux de papilles. Une pyélographie ascendante montre dans le parenchyme rénal une cavité communiquant avec un calice. 1 mois plus tard, le malade se porte bien et subit une urographie veineuse qui ne révèle pas de cavité résiduelle, mais simplement une concentration de la substance de contraste un peu moins satisfaisante que du côté sain.

Chez un malade de Johnston, on constate aussi la guérison d'une zone de nécrose papillaire: il s'agit d'un diabétique de 24 ans, présentant une pyélonéphrite, dans les urines de qui on trouve des fragments de papilles nécrosées. Quelque 5 mois après, le malade décède d'un choc insulinaire: l'autopsie permet le contrôle de la guérison anatomique.

L'Institut de Pathologie de Genève (Prof. E. Rutishauser) possède un cas particulièrement démonstratif de guérison avec ossification des papilles⁸.

En résumé, la démonstration est acquise de l'existence de lésions histologiquement guéries de papillo-nécrose certaine. Toutefois il serait abusif de parler de formes guéries ou chroniques en l'absence de preuve histologique, puisque le diagnostic clinique et radiologique ne peut être que présomptif. Günther souligne que le terme chronique s'oppose à celui de nécrose. En effet, mais nous entendons par papillo-nécrose d'évolution chronique, une succession de nécroses qui emportent les papilles les unes après les autres, tout en laissant entre deux séquestrations, la cicatrisation s'accomplir. *Comme critère évolutif de cette forme, on peut exiger des fonctions rénales satisfaisantes, à défaut de la preuve histologique de guérison administrée du vivant du malade.*

Diagnostic différentiel

Diagnostiquer une nécrose papillaire, c'est expliquer une insuffisance rénale évolutive dont ne rend pas compte un état pathologique antérieur. On évoque ce diagnostic devant différents tableaux cliniques.

⁸ Fernex, Cl.: Communication à la Société de Pathologie rénale, Paris 1957.

1. La nécrose des papilles est souvent une complication de la *pyélonéphrite*. Dans la *pyélonéphrite* sans papillo-nécrose, l'état général du malade est moins atteint, l'évolution moins rapide, notamment l'ascension de l'azotémie. La pyélographie ascendante peut montrer une dilatation calicelle que l'on rencontre aussi dans les stades initiaux de la nécrose. Mais en l'absence de signes radiologiques, c'est l'épreuve thérapeutique qui, en effaçant les signes de la *pyélonéphrite*, éloignera le diagnostic de nécrose. En revanche, une aggravation soudaine d'une *pyélonéphrite* est un signe en faveur de la nécrose papillaire.

Il n'est pas exceptionnel que la *pyélonéphrite* qui complique une *septicémie* évolue en papillo-nécrose: le taux d'azote sanguin qui s'élève et la diurèse qui s'amenuise y font penser.

2. Etant toujours menacé d'une infection urinaire, tout *diabétique* est sujet à la nécrose des papilles. C'est la recherche soigneuse des séquestres dans les urines qui permettra d'en poser avec certitude le diagnostic.

3. Toute néphropathie qui s'aggrave conduit à envisager la nécrose des papilles, surtout si l'aggravation est brutale, douloureuse, fébrile, rapidement hyperazotémique. Toutefois nous n'avons trouvé aucun cas de *néphropathie glomérulaire* pure qui ait donné lieu à une lésion nécrotique des papilles. En revanche, en présence d'une *néphropathie angiosclérotique*, cette complication sera retenue. Lorsque les examens radiologiques par substance opaque sont contre-indiqués, seule la découverte de fragments papillaires dans les urines conduira, ici aussi, au diagnostic. On envisagera aussi ce diagnostic devant une néphropathie parvenue au stade de *coma urémique* et *acidotique*, de même que devant une *hépato-néphrite*.

En cas d'anurie par *néphrite tubulaire*, on ne peut exclure la papillo-nécrose comme complication terminale, pas plus que dans les *syndromes néphrotiques* (par intoxication sulfamidée par exemple), où la nécrose médullaire a été décrite même en l'absence d'infiltration cellulaire évoquant l'image de la *pyélonéphrite* (Edmondson; Morard).

Une insuffisance rénale avec installation brusque et souvent douloureuse d'une anurie rappellera la *nécrose du cortex rénal* (Allen; MacGillivray), à plus forte raison s'il s'agit d'une femme au cours des 3 derniers mois de sa grossesse, facteur étiologique le plus fréquent, et si la malade a présenté des manifestations éclamptiques. La nécrose ischémique aiguë du cortex, cette affection rare, peut aussi survenir après diverses infections aiguës ou être liée à des intoxications. Son évolution est fatale en 8-15 jours, par urémie, mais on observe parfois des nécroses corticales partielles guérissables: le diagnostic est en général anatomo-pathologique. C'est le cortex superficiel qui est nécrosé, la zone juxtamédullaire étant relativement conservée et la papille indemne dans ces cas.

4. Le tableau de l'*infarctus du rein* a des points communs avec celui de la papillo-nécrose: la douleur violente et brusque, l'oligurie, voire l'anurie,

et parfois l'évolution vers l'insuffisance rénale sévère. Les deux affections peuvent se comparer jusqu'au terrain sur lequel elles sont susceptibles d'apparaître: maladies infectieuses, septicémies, endocardites... L'installation du tableau sera moins brutale dans la nécrose papillaire, mais ici aussi, c'est la recherche de tissu nécrotique dans l'urine et la pyélographie, si elle est réalisable, qui sont les plus sûrs éléments du diagnostic.

5. La *thrombose de la veine rénale* est rare chez l'adulte. Son installation est cliniquement plus lente que la nécrose des papilles. Signes généraux, oligurie, albuminurie, hématurie, azotémie sont communs aux deux affections, mais dans la thrombose de la veine rénale, on assiste à des phénomènes néphrotiques progressifs: il apparaît des œdèmes, de l'ascite, une circulation collatérale, une hypoprotidémie et des cylindres dans les urines.

6. La nécrose papillaire a sa place dans le diagnostic des *hématuries*. Un nombre limité de types d'hématurie s'en distingue difficilement: une hématurie unilatérale, isolée, survenant sans infection ni traumatisme, sans perturbation notable des fonctions rénales ou de l'azotémie, fait évoquer une lithiasé ou une tumeur rénale et peut aussi avoir pour origine une papillite hémorragique (*Scrane*), une pyélite hémorragique, segmentaire ou totale (*Delarue*), un angiome papillaire ou tout autre malformation vasculaire papillo-calicielle associée le plus souvent à des anomalies des calices ou des uretères (*MacMahon* et *Lattoraca*). Dans tous les cas, le diagnostic étiologique est cliniquement impossible et la néphrectomie partielle ou totale est la seule ressource. Si à une telle hématurie de cause inconnue, s'associent une insuffisance rénale, une anémie, avec ou sans syndrome infectieux ou encore les signes d'une pyélite purulente hémorragique, le diagnostic de nécrose papillaire devra être envisagé.

7. Une *obstruction des voies urinaires*, par une hypertrophie de la prostate par exemple, est susceptible d'entraîner une nécrose: ce tableau nous ramène à celui de la pyélonéphrite. Avant de constater à la pyélographie une image en boule – signe d'un obstacle haut situé –, ou de multiples boules – signe pathognomonique d'un obstacle urétéral – on peut trouver une ombre pré-papillaire qui coiffe en quelque sorte les papilles. Ces diverses images feront discuter la possibilité d'une nécrose des papilles.

8. En cas de *lithiasé rénale ou urétérale*, l'absence d'ombre calculeuse à la pyélographie, ou l'absence d'un rétrécissement sur une image de type lithiasique, ou encore la présence d'une ombre en bague, mettront en défaut le diagnostic de lithiasé vraie, même si figurent au tableau clinique la douleur de siège classique, ses irradiations et ses paroxysmes, l'hématurie, l'oligurie ou l'anurie transitoire. Un malade atteint de nécrose papillaire rapporte de façon non exceptionnelle qu'il a présenté un épisode typique de colique néphrétique. L'évolution ou éventuellement la néphrectomie pourront infirmer finalement le diagnostic, mais la concomitance des deux affections a été décrite (*Günther; Gaustad*).

9. A la pyélographie, la *tuberculose* réalise des dilatations calicielles, des destructions tissulaires; on voit parfois un piqueté sus-jacent à la papille et imprégné de substance opaque; la tuberculose fait des érosions, des sténoses, des images en boules, en somme les différentes images radiologiques rencontrées dans la nécrose papillaire sauf l'ombre en bague. Si les lésions n'atteignent qu'un seul calice, la suspicion de tuberculose est plus grande et des pyélographies pratiquées à intervalles rapprochés du côté de la lésion aideront à tirer au clair le diagnostic. Toutefois la concomitance des deux affections a aussi été rapportée (*Edmondson*).

10. Le diagnostic de *tumeur du rein*, en l'absence des signes radiologiques classiques de compression, désorientation calicelle et amputation partielle ou totale, sera mis en doute si l'étirement ou la destruction caliciels ne sont pas limités à un seul calice: on pourra envisager le diagnostic de papillo-nécrose, à plus forte raison si une hématurie spontanée, capricieuse, est associée à une infection urinaire, des douleurs et de la fièvre, et si les lésions sont bilatérales.

Traitement et prophylaxie

Le traitement médical de l'affection établie est décevant, bien que l'on découvre parfois à l'autopsie des images histologiques de papillo-nécroses guéries. En revanche, le traitement chirurgical, la néphrectomie et la néphrotomie, a des indications précises mais limitées.

Traitement médical. — Au stade de l'urémie avec atteinte grave de l'état général, le traitement est celui de l'insuffisance rénale. Une intervention chirurgicale ne se discute pas dans ces conditions. Le traitement antibactérien s'adresse soit à l'infection des voies urinaires, soit à l'état septique général. Nous reviendrons sur le traitement de l'infection urinaire en étudiant les mesures prophylactiques. Au cours d'une infection aiguë, le traitement de l'état septique qui peut conditionner la papillo-nécrose est évidemment primordial. S'il est efficace, si la diurèse est maintenue suffisante et si l'on contrôle l'équilibre acido-basique, le cap suraigu de l'affection pourra parfois être franchi et le syndrome azotémique régressera pour autant que l'atteinte du parenchyme rénal soit limitée. Lorsque la balance hydroélectrolytique est gravement perturbée, une épuration extra-rénale peut être indiquée.

Traitement chirurgical. — Dans les cas où l'état général est satisfaisant, si le diagnostic est précoce et si la pyélographie ascendante révèle des lésions unilatérales, la néphrectomie doit être envisagée. La condition première de son succès est l'intégrité fonctionnelle et radiologique de l'autre rein. Si cette condition n'est pas remplie, on doit s'attendre à une évolution fatale à brève échéance: dans la plupart des cas de décès après néphrectomie, l'autopsie montre des lésions nécrotiques de l'autre rein (*Mellgren; Petersen*;

Günther). En revanche, il existe plusieurs observations de néphrectomie pour nécrose papillaire avec des survies variables. *Robbins, Mallory et Kinney, Hernandez* et collab., *Knutzen, Starklint* et d'autres auteurs rapportent les observations de malades ayant survécu plusieurs mois à une néphrectomie partielle ou totale.

Prophylaxie. - Le pronostic de la papillo-nécrose demeure donc grave. Il existe toutefois des mesures prophylactiques fondées sur les conditions d'apparition de l'affection, notamment l'infection urinaire et les maladies qui la favorisent, les malformations des voies urinaires, l'hypertrophie prostatique, le diabète.

La nécrose papillaire menace tout diabétique, que ce soit par l'infection urinaire ou à l'occasion de la décompensation de la glyco-régulation. On a cité plusieurs cas de coma diabétique guéris qui entrent dans un coma urémique acidotique quelques jours après le retour à l'équilibre du diabète et qui évoluent rapidement vers la mort avec papillo-nécrose rénale. C'est que la déshydratation intense, le choc, l'insuffisance cardiaque, l'acidose, la diminution du flux sanguin rénal semblent favoriser le développement de la nécrose papillaire. Les expériences relatées au chapitre de la pathogénie (*Mandel et Popper; Muirhead*) et les constatations faites chez l'homme (*Mandel, Edmondson* et collab.) confirment le rôle capital du flux rénal dans l'ischémie médullaire secondaire à la vaso-paralysie de la zone juxta-corticale. L'augmentation du flux rénal au cours du traitement d'un coma diabétique diminue les risques de nécrose des papilles (*Goldberg*).

Il n'est pas exceptionnel qu'un premier cathétérisme urétral, même s'il est pratiqué dans de bonnes conditions d'asepsie, soit rendu responsable de la présence de micro-organismes dans les urines lors d'un contrôle ultérieur. Cet ensemençement est plus fréquent chez les diabétiques: on les sonde aussi rarement que possible. Dans certains pays la culture d'urine chez la femme est pratiquée aseptiquement sans introduire de sonde urétrale. L'application de cette méthode paraît judicieuse, notamment en cas de diabète.

Le traitement efficace de l'infection urinaire est capital. Il est en général réalisable avec les antibiotiques actuels comme avec les sulfamidés et d'autres dérivés chimiothérapiques récents. Plusieurs auteurs ont rapporté des observations où la coïncidence entre sulfamidothérapie et nécrose des papilles leur parut suspecte (*Eskelund*). *Edmondson* soulève le problème en signalant plusieurs cas qui présentaient, outre la nécrose, une obstruction tubulaire avec dilatation comme dans la néphrose sulfamidée. Et nous avons mentionné un cas rapporté par *Morard* de néphrose aux sulfamidés sans pyélonéphrite, mais dont l'image microscopique montre la phase initiale de la nécrose: une paralysie vasculaire segmentaire et une stase élective juxta-corticale qui conditionne l'œdème et l'asphyxie de la papille.

Si la néphrose peut être à l'origine d'une papillo-nécrose, comme nous l'enseignent les modifications histo-chimiques rapportées par *Morard*, est-il

permis de recommander comme prophylaxie de la nécrose papillaire, les cures de sulfamidés? En réalité, la néphrose aux sulfamidés est exceptionnelle. Aussi, sans toutefois prescrire systématiquement des sulfamidés à tout diabétique même non infecté (comme le propose *Harrison*), nous pensons que ce médicament demeure indiqué, du moins en l'absence de lésion rénale évidente.

En résumé, la prévention des infections urinaires, leur diagnostic précoce et leur traitement, le contrôle rigoureux des diabétiques, enfin la néphrectomie partielle ou totale, dans les formes unilatérales qui l'autorisent, permettent d'augurer une diminution du nombre d'issues fatales par nécrose des papilles.

Résumé et conclusions

Au cours des 7 dernières années, 14 malades décédés à la Clinique de Thérapeutique ont montré à l'autopsie une nécrose des papilles rénales. Les symptômes provoqués par cette lésion n'ont rien de constant et aucun n'est pathognomonique. Les manifestations cliniques les plus fréquentes ont été la fièvre, la prostration et, au stade terminal, des nausées. Les malades se sont, en général, plaints de douleurs dans les flancs et les lombes, parfois de coliques néphrétiques.

Dans tous nos cas nous avons constaté une anémie isochrome, une leucocytose élevée, une vitesse de sédimentation accélérée et souvent les signes humoraux traduisant une atteinte hépatique confirmée d'ailleurs par la découverte, à l'examen histopathologique, de modifications du type stéatose. Une augmentation du taux de la glycémie, même en l'absence de diabète, et une tendance à l'acidose sont souvent relatées. Les symptômes urinaires sont fréquents. L'albuminurie peu élevée et l'hématurie capricieuse sont des signes moins fidèles que la pyurie. Une isosthénurie est habituellement constatée et l'évolution se fait le plus souvent vers l'insuffisance rénale.

Des signes radiologiques permettent de soupçonner le diagnostic. Ce sont l'agrandissement et l'étiement de petits calices, des images en boules, des ombres en bague, des collets rétrécis et allongés. Mais c'est la coïncidence des signes cliniques, humoraux et radiologiques qui fait envisager avec forte présomption le diagnostic de nécrose des papilles. Ce diagnostic n'est certain que lors d'un contrôle histologique, rendu possible par l'examen de fragments papillaires découverts dans l'urine ou par une intervention chirurgicale.

L'examen histopathologique montre un processus papillo-nécrotique le plus souvent bilatéral, limité par une infiltration leucocytaire, qui ne se rencontre en général pas sans néphrite interstitielle et dont la pathogénie est attribuée à des modifications hémodynamiques et histo-chimiques encore discutées. La nécrose papillaire n'a pas de prédilection pour l'un des sexes ni pour une classe d'âge. On la trouve moins souvent chez les diabétiques si on la distingue des destructions inflammatoires secondaires à une pyélite ulcéro-nécrosante.

Nous avons distingué une forme aiguë, d'évolution rapide, une forme subaiguë, accompagnant un état infectieux, et une forme d'évolution chronique, où la cicatrisation s'est réalisée.

Le diagnostic différentiel se pose avec la pyélonéphrite aiguë, l'insuffisance rénale aiguë avec anurie, l'infarctus du rein, la thrombose de la veine rénale, le syndrome lithiasique, les tumeurs du rein et surtout la tuberculose. On l'évoquera devant diverses hématuries, lorsqu'un diabète sucré se complique d'une hyperazotémie et en présence d'une obstruction des voies urinaires.

Le diagnostic une fois posé, le traitement radical — la néphrectomie partielle ou totale — est rarement applicable en raison de la fréquente bilatéralité des lésions ou à cause de la gravité de l'atteinte de l'état général ou de l'affection concomitante. Bien que l'on connaisse des guérisons certaines, spontanées ou après néphrectomie, l'évolution demeure le plus souvent fatale. Toutefois l'affection mérite d'être bien connue en raison des mesures prophylactiques réalisables aussi bien chez les diabétiques que chez tous les sujets présentant une infection chronique des voies urinaires.

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen

Während der letzten 7 Jahre wurde bei 14 in der Clinique de Thérapeutique, Genf, gestorbenen Patienten autopsisch eine Nekrose der Nierenpapillen gefunden. Die Analyse der Symptome der Papillennekrose zeigt, daß diese weder pathognomonisch noch konstant sind. Die häufigsten klinischen Erscheinungen waren Fieber, Prostration und im Endstadium Übelsein. Die Patienten beklagten sich meistens über Schmerzen in den Weichen und der Lendengegend, hin und wieder über Nierenkoliken.

In allen unseren Fällen haben wir eine isochrome Anämie, hohe Leukocytose, beschleunigte Blutsenkung und häufig humorale Veränderungen gefunden. Letztere wiesen auf einen Leberschaden hin, welcher histologisch durch das Vorhandensein von der Verfettung ähnlichen Veränderungen bestätigt wurde. Oft findet man eine Erhöhung des Blutzuckers, selbst bei Fehlen eines Diabetes, und eine Tendenz zur Acidose. Pathologische Urinbefunde sind häufig. Eine geringe Albuminurie und eine unbeständige Hämaturie sind weniger sichere Zeichen als die Pyurie. Gewöhnlich findet man Isosthenurie. Im Verlaufe der Krankheit entwickelt sich eine Niereninsuffizienz. Die radiologischen Zeichen erlauben eine Verdachtsdiagnose zu stellen; es sind dies die vergrößerten und «gedehnten» kleinen Kelche, kugelförmige oder ringförmige Schatten, verengerte oder verlängerte Kelchhalse. Das Übereinstimmen der klinischen, humoralen und radiologischen Zeichen macht das Vorliegen einer Papillennekrose schon sehr wahrscheinlich, aber mit Sicherheit läßt sich diese Diagnose nur stellen, wenn im Urin oder während einer Operation Papillenfragmente histologisch festgestellt werden.

Die histologische Untersuchung zeigt eine häufig bilaterale Nekrose der Papillen. Diese Nekrose ist durch eine leukocytaire Infiltration begrenzt, welche im allgemeinen mit interstitieller Nephritis verbunden ist. Die noch unklare Pathogenese wird auf hämodynamische oder histochemische Veränderungen zurückgeführt. Die Papillennekrose bevorzugt weder ein Geschlecht noch eine bestimmte Altersklasse. Man findet sie seltener beim Diabetiker, sofern man sie von den sekundär-entzündlichen Destruktionen einer ulcerös-nekrotischen Pyelitis unterscheidet.

Wir haben zwischen einer akuten, rasch verlaufenden Form, einer subakuten Form, welche einen infektiösen Prozeß begleitet, und einer chronischen, vernarbten Form zu unterscheiden.

Differentialdiagnostisch kommen eine akute Pyelonephritis, akute Niereninsuffizienz mit Anurie, ein Niereninfarkt, Nierenvenenthrombose, das Nierensteinsyndrom, ein Nierentumor und hauptsächlich die Tuberkulose in Frage. Man wird stets daran denken müssen bei Hämaturie, wenn ein Diabetes mellitus mit einer Rest-N-Steigerung einhergeht oder wenn eine Verlegung der Harnwege vorliegt.

Wenn die Diagnose gestellt ist, so ist eine radikale Behandlung – die partielle oder totale Nephrektomie – nur noch selten möglich, da ja häufig beide Nieren befallen sind, der Allgemeinzustand zu schlecht ist oder eine Begleitkrankheit vorliegt. Obschon man sichere spontane oder nach Nephrektomie eingetretene Heilungen kennt, ist der Verlauf fast immer fatal. Die Krankheit sollte dennoch gut bekannt sein, da ja prophylaktische Maßnahmen ebensogut bei Diabetikern wie bei chronischen Harnwegsinfektionen möglich sind.

Summary and conclusions

During the last 7 years, 14 patients who died at the «Clinique de Thérapeutique» showed at post mortem examination a necrosis of the renal papillae. The symptoms occasioned by this lesion are in no way constant and none are specific. The most frequent clinical manifestations were, fever, prostration and in the terminal stage, nausea. The patients generally complained of low-back pain and sometimes of renal colics. In all our cases we observed an orthochromic anemia, a raised white count and sedimentation rate and often laboratory signs of liver involvement which were confirmed by the histopathological findings of fatty infiltrations of the liver. A raised blood sugar, even in the absence of diabetes, and a tendency to acidosis were often present. Urinary symptoms were frequent. Slight albuminuria and irregular hematuria were less reliable indications than pyuria. Isosthenuria was commonly found and the evolution is towards renal insufficiency.

Radiological signs make it possible to suspect the diagnosis. They are the enlargement and extension of the small calices, globular forms, ringed

shadows and shrunken or drawn out narrow segments. It is, however, the simultaneous occurrence of the clinical, humoral and radiological signs that makes possible the diagnosis of necrotizing renal papillitis. This diagnosis can only be confirmed by a histological control achieved by the examination of papillar fragments found in the urine, or by surgical intervention.

The histopathological examination reveals a necrosis of the papilla, usually bilateral, bordered by leucocyte infiltration, not usually present without interstitial nephritis, whose pathogenesis is attributed to hemodynamic and histochemical modifications still under discussion. There is no sex or age group preference. It is less frequent amongst diabetics if the distinction is made between destruction of inflammatory processes resulting from ulcero-necrotizing pyelitis.

We have separated an acute form, with rapid evolution, a subacute form, accompanying an infectious state and a form with chronic evolution where scarring occurs. The differential diagnosis must be made with acute pyelonephritis, acute renal failure with anuria, renal infarct, thrombosis of the renal vein, stone obstruction, renal tumors and above all tuberculosis. The diagnosis has to be considered in the presence of hematuria, in diabetic mellitus complicated by azotemia, and in cases of obstruction of the urinary tract. Radical treatment (partial or total nephrectomie) is rarely possible as the lesions are frequently bilateral and as the general condition may be poor or due to the concomitant affection. Even though certain complete recoveries have been reported, spontaneous or after nephrectomy, the evolution is usually fatal. Nevertheless the affection should be well known in order to apply the prophylactic measures in diabetics as well as in all patients suffering from chronic infections of the urinary tract.

Albarren: cité par *Müller, A.*

Alken, C. E.: Die Papillenekrose. *Z. Urol.* **32**, 433 (1938); **33**, 254 (1939).

Allen, A. C.: The Kidney. Grune & Stratton, New York 1951.

Anthonsen, P.: Papillitis necroticans renalis. *Ugeskr. Læg.* **115**, 1971 (1953).

Artusi, G.: Über einen Fall von postanginöser Pyurie mit nekrotisierender Nephritis papillaris embolica. *Beitr. path. Anat.* **75**, 1 (1926).

Aye, R. C.: Papillary necrosis. *Diabetes* **3**, 124 (1954).

Borland, V. G., et *Jackson, C. M.*: Effects of a Fat-free Diet on the Structure of the Kidney in Rats. *Arch. Path. (Chicago)* **11**, 687 (1931).

Cates, J. E., et *Hewer, T. F.*: Renal papillary necrosis, observations on five cases. *Brit. med. J.* **1956/II**, 1005.

Chiari, H.: Mitt. Wien. med. Doct. Coll. **8**, Nr 12 (1882); Über den anatomischen Befund einer zwanzig Tage alten, inter partum entstandenen, in Heilung begriffenen, completen Uterusruptur. *Prag. med. Wschr.* **24**, 283 (1899).

Christoffersen, J. C., et *Andersen, K.*: Renal papillary necrosis. *Acta radiol. (Stockh.)* **45**, 27 (1956).

Davson, J., et *Langley, F. A.*: Papillitis renis necroticans. *J. Path. Bact.* **56**, 327 (1944).

Edmondson, H. A., *Martin, H. E.*, et *Evans, N.*: Necrosis of renal papillae and acute pyelonephritis in diabetes mellitus. *Arch. intern. Med.* **79**, 148 (1947).

- Ehrlich, W.*: Experimentelles und Klinisches über Thallin. Dtsch. med. Wschr. **12**, 849 et 889 (1886).
- Eskelund, V.*: Necrosis of renal papillae following retrograde Pyelography. Acta radiol. (Stockh.) **26**, 548 (1945).
- Evans, J. A., et Ross, W. D.*: Renal papillary necrosis. Radiology **66**, 502 (1956).
- Fernex, C.*: A propos d'un cas d'ossification de la papille. J. Urol. méd. chir. (à paraître).
- Foulon, P., et Busser, F.*: A propos des lésions rénales secondaires à la pyélographie rétrograde. Ann. Anat. path. **11**, 416 (1934).
- Von Friedreich, N.*: Über Nekrose der Nierenpapillen bei Hydronephrose. Virchows Arch. path. Anat. **69**, 308 (1877).
- Froboese, C.*: Über sequestrierende Marknekrosen der Nieren bei Diabetes mellitus. Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 431 (1937).
- Garcia, A. E., Casal, J., et Rocchi, A.*: Incrusted papillonecrosis; penicillin therapy. Rev. argent. Urol. **17**, 527 (1948).
- Gardiol, D.*: La nécrose de la papille rénale chez le nouveau-né et le nourrisson; étude anatomo-clinique de 4 cas. Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. **18**, 1212 (1955).
- Garrett, R. A., Norris, M. S., et Vellios, F.*: Renal papillary necrosis. J. Urol. (Baltimore) **72**, 609 (1954).
- Gaustad, V., et Hertzberg, J.*: Acute necrosis of the renal papillae in pyelonephritis. Acta med. scand. **136**, 331 (1950).
- Glaser, R. J., et Smith, D. E.*: Diabetes, fever of unknown origin and coma. Amer. J. Med. **5**, 898 (1948).
- Goldberg, E. E., Shrifter, H. B., et Saphir, W.*: Renal papillary necrosis. J. Amer. med. Ass. **156**, 709 (1954).
- Gouygou, C., Legrain, M., et Seneze, J.*: Nécrose corticale aiguë sur symphyse rénale unilatérale. J. Urol. méd. chir. **61**, 288 (1955).
- Grauhan, M.*: Über die Entstehung von Pyonephrosen und entzündlichen Nierennekrosen. Z. Urol. **28**, 462 (1934).
- Günther, G. W.*: Die Papillennekrosen der Niere bei Diabetes. Münch. med. Wschr. **84**, 1695 (1937); Die Mark- und Papillennekrosen der Niere, Pyelonephritis und Diabetes. Z. Urol. **41**, 310 (1948); Pyelographic differential diagnosis of medullary papillary necrosis. Z. Urol. Sonderheft **1949**, 268.
- Harrison, J. H., et Bailey, O. T.*: Significance of necrotizing pyelonephritis in diabetes mellitus. J. Amer. med. Ass. **118**, 15 (1942).
- Hernandez-Esquivel, C., et Ambrosius, K.*: Necrosis aguda de las papilas renales. Rev. Invest. clin. **4**, 223 (1952).
- Houck, C. R.*: Alterations in renal hemodynamics and function in separate kidneys during stimulation of renal artery nerves in dogs. Amer. J. Physiol. **167**, 523 (1951).
- Johnston, D. H.*: Repeated bouts of renal papillary necrosis diagnosed by examination of voided tissue. Arch. intern. Med. **90**, 711 (1952).
- Kahn, J. R., Skeggs, L. T., et Shumway, N. P.*: Studies of the renal circulation. Circulation **1**, 445 (1950).
- Kalbfleisch, H.*: Über Nekrose der Nierenpapillen. Verh. dtsch. path. Ges. **30**, 443 (1937).
- Kaufmann, E.*: Pathology for Students and Practitioners, trad. par S. P. Reimann, vol. 2, p. 1364. P. Blakiston's Son & Co, Philadelphie 1929.
- Van Keerberghen, J., et Lederer, J.*: La nécrose papillaire d'évolution chez le diabétique. Presse méd. **60**, 1745 (1952).
- Knutsen, A., Jennings, E. R., Brines, O. A., et Axelrod, A.*: Renal papillary necrosis. Amer. J. clin. Path. **22**, 327 (1952).
- Levaditi, C.*: Recherches expérimentales sur la nécrose de la papille rénale. Arch. int. Pharmacodyn. **8**, 45 (1901).
- Lundbaek, K.*: Papilnekrose. Ugeskr. Læg. **116**, 136 (1954).

- MacGillivray, I.*: Bilateral renal cortical necrosis in obstetric practice. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* **58**, 92 (1951).
- MacMahon, H. E.*, et *Lattoraca, R.*: Essential renal hematuria. *J. Urol. (Baltimore)* **71**, 667 (1954).
- Mallory, G. K.*, *Crane, A. R.*, et *Edwards, J. E.*: Pathology of acute and of healed experimental pyelonephritis. *Arch. Path. (Chicago)* **30**, 330 (1940).
- Mandel, E. E.*: Renal medullary necrosis. *Amer. J. Med.* **13**, 322 (1952).
- Mandel, E. E.*, et *Popper, H.*: Experimental medullary necrosis of the kidney: a morphologic and functional study. *Arch. Path. (Chicago)* **52**, 1 (1951).
- Marcel, J. E.*, et *Monin, G.*: A propos des hématuries rénales de cause obscure. *J. Urol. méd. chir.* **61**, 320 (1955).
- Mellgren, J.*, et *Redell, G.*: Zur Pathologie und Klinik der Papillitis necroticans renalis. *Acta chir. scand.* **84**, 439 (1941).
- Morard, J. C.*: Néphrose aux sulfamidés avec nécrose papillaire. *J. Urol. méd. chir.* **61**, 310 (1955); Néphrose avec papillo-nécrose hémorragique dans un cas d'ictère grave du nouveau-né. *J. Urol. méd. chir.* **61**, 316 (1955).
- Moreau, R.*, *Deuil, R.*, *Crosnier, J.*, *Blatrix, Ch.*, et *Thibault, P.*: Nécrose papillaire rénale au cours du diabète. *Presse méd.* **62**, 599 (1954).
- Mormile, G.*: La necrosi papillare renale. *Nunt. radiol. (Firenze)* **22**, 664 (1956).
- Moyer, J. H.*, *Conn, H.*, *Markley, K.*, et *Schmidt, C. F.*: Attempt to demonstrate vascular by-passes in the kidney (the Trueta phenomenon). *Amer. J. Physiol.* **161**, 250 (1950).
- Muirhead, E. E.*, *Vanatta, J.*, et *Grollman, A.*: Papillary necrosis of the kidney, a clinical and experimental correlation. *J. Amer. med. Ass.* **142**, 627 (1950).
- Müller, A.*: Untersuchung über die Ausbreitung des entzündlichen Processus im Nierenparenchym bei der aufsteigenden Pyelonephritis. *Arch. klin. Chir.* **97**, 44 (1912).
- Nicod, M.*, et *Gardiol, D.*: La nécrose de la papille rénale chez le nourrisson. *Société suisse de Pédiatrie*, 6 octobre 1956.
- Oka, A.*: Zur Histologie der Vinylaminnephritis. *Virchows Arch. path. Anat.* **214**, 149 (1913).
- Olsson, O.*: Spontanes Gaspyselogramm. *Acta radiol. (Stockh.)* **20**, 578 (1939).
- Overzier, C.*: Ausheilung einer Papillennekrose der Niere. *Virchows Arch. path. Anat.* **309**, 600 (1942).
- Petersen, G.*: Papillitis necroticans renalis. *Ugeskr. Læg.* **116**, 939 (1954).
- Pinniger, J. L.*: Necrotizing papillitis. *N. Z. med. J.* **48**, 447 (1949).
- Praetorius*: Papillitis necroticans bei schwerer, chronischer Pyelonephritis. *Z. Urol.* **31**, 298 (1937).
- Raciborsky*, 1671, cité par *Olsson, O.*
- Rehns, J.*: D'une nécrose typique de la papille rénale déterminée par la tétrahydroquinoléine et certains de ses dérivés. *Arch. int. Pharmacodyn.* **8**, 199 (1901).
- Riley, F. G.*, et *Bragdon, F. H.*: Pneumaturia in diabetes mellitus, report of case. *J. Amer. med. Ass.* **108**, 1596 (1937).
- Robbins, E. D.*, et *Angrist, A.*: Necrosis of renal papillae. *Ann. intern. Med.* **31**, 773 (1949).
- Robbins, S. L.*, *Mallory, K.*, et *Kinney, T. D.*: Necrotizing renal papillitis: a form of acute pyelonephritis. *New Engl. J. Med.* **235**, 885 (1946).
- Rutishauser, E.*, et *Morard, J. C.*: Démonstration de nécroses papillaires du rein. *J. Urol. méd. chir.* **60**, 830 (1954).
- Scher, A. M.*: Effect of asphyxia on renal blood flow. *Amer. J. Physiol.* **167**, 824 (1951).
- Schneider, H.*: Klinische Abgrenzung der Fälle mit beginnender Nierentuberkulose von Fällen mit unspezifischer Papillitis necroticans. *Z. Urol.* **32**, 777 (1938).

- Schömer, W.: Capillarmetastatische Marknekrosen der Nieren. Frankfurt Z. Path. **41**, 265 (1931).
- Sérane, J.: Néphropathies hématuriques. Thèse, Paris 1942.
- Sheehan, H. L.: Medullary necrosis of kidneys. Lancet **1937/II**, 187.
- Silberstein, J. S., et Paugh, J. T.: Necrotizing papillitis. Ann. intern. Med. **38**, 689 (1953).
- Slipyan, A., et Barland, S.: Papillary necrosis. J. Urol. (Baltimore) **68**, 430 (1952).
- Staemmler, M., et Dopheide, W.: Die pyelonephritische Schrumpfniere. Virchows Arch. path. Anat. **277**, 713 (1930).
- Starklint, H.: Papillitis necroticans renalis. Ugeskr. Læg. **116**, 949 (1954).
- Stevens, R. J., Werthammer, S., et Pearson, J. S.: Papillary necrosis complicating diabetes mellitus; review of literature with case report. W. Va med. J. **44**, 12 (1948).
- Stoudensky, A.: Über die Nierenpapillennekrose bei Hydronephrose. Z. Heilk. **20**, 459 (1899).
- Swartz, D.: Renal papillary necrosis. J. Urol. (Baltimore) **71**, 385 (1954).
- Tamaki, H. T., et Whitman, M. A.: Hemorrhagic papillary necrosis of the kidney. J. Amer. med. Ass. **150**, 1304 (1952).
- Thelen, A.: Papillitis necroticans bei chronischer Pyelonephritis. Z. Urol. **40**, 67 (1947).
- Trueta, J., Barclay, A. E., Daniel, P. M., Franklin, K. J., et Prichard, M. M. L.: Studies on the renal circulation. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1947.
- Turano, L.: Diagnostica radiologica dell'apparato uropoietico, 2e edit., p. 484. Soc. Ed. Universo, Rome 1948.
- Turner, F. C.: A kidney from a case of phthisis, showing mortification of the apices of the pyramids. Trans. path. Soc. Lond. **36**, 268 (1884-1885); Necrosis with softening in pyramids of the kidneys; recent endo-pericarditis (card specimen). Ibid. **37**, 290 (1886); Necrosis of the pyramids of one kidney. Ibid. **39**, 159 (1888).
- Veyrat, R., et Jeanneret, O.: Confrontations anatomo-cliniques. Praxis **43**, 428 (1954).
- Wall, B.: Pyelographic changes in necrotizing papillitis. J. Urol. (Baltimore) **72**, 1 (1954).
- White, J., et Mori-Chavez, P.: Acute necrotizing renal papillitis experimentally produced in rates fed mono-N-methyl-aniline. J. nat. Cancer Inst. **12**, 777 (1952).
- Whitehouse, F. W., et Root, H. F.: Necrotizing renal papillitis and diabetes mellitus. J. Amer. med. Ass. **162**, 444 (1956).
- Wiesel, B. H., et McManus, J. F. A.: Necrotizing papillitis; challenge in management of diabetes. Sth. med. J. **43**, 403 (1950).
- Zollinger, H. U.: Problèmes des néphrites et des néphroses. J. Urol. méd. chir. **61**, 581 (1955).

